

**HÄMORHEOLOGISCHE EFFEKTE VON
OVULATIONSHEMMERN
EINJÄHRIGE , DOPPELBLINDE LÄNGSSCHNITTUNTERSUCHUNG
VON ZWEI HORMONKOMBINATIONEN
AN GESUNDEN**

CHRISTINA SCHMÖLZL

1988

Disbui. München



Aus der
Klinik für Physikalische Medizin
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. E. Senn

Hämorheologische Effekte von Ovulationshemmern.
Einjährige, doppelblinde Längsschnittuntersuchung von
zwei Hormonkombinationen an Gesunden.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt
von
Christina Schmölzl
aus
Bad Reichenhall
1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	P.D. Dr. E. Ernst
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Schramm
	Prof. Dr. M. Wahl
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	25.02.1988

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
1.1.	Zum Thema	1
1.2.	Allgemeine Einführung in die Hämorheologie	3
2.	Material und Methoden	5
2.1.	Prüfungsdesign	5
2.1.1.	Probandenbeschreibung	5
2.1.2.	Angaben zu den Präparaten der Studie	6
2.1.3.	Zeitlicher Ablauf der Prüfung	6
2.1.4.	Probenentnahme und Meßschema	7
2.2.	Messung der hämorheologischen Parameter	8
2.2.1.	Hämatokrit	8
2.2.2.	Vollblutviskosität	9
2.2.3.	Plasmaviskosität	17
2.2.4.	Kolloidosmotischer Druck	20
2.2.5.	Erythrozyten-Flexibilität	21
2.3.	Statistische Methoden	24
3.	Ergebnisse	25

4. Diskussion	42
4.1. Grundlegende Literaturdaten	42
4.1.1. Epidemiologie kardiovaskulärer und thromboembolischer Komplikationen unter oralen Kontrazeptiva	42
4.1.2. Risikofaktoren vaskulärer Erkrankungen unter Ovulationshemmern	46
4.1.3. Rheologie bei kardiovaskulären und thromboembolischen Erkrankungen sowie bei deren Risikofaktoren	48
4.1.4. Rheologie und Atherogenese bzw. Thrombogenese	52
4.1.5. Literaturdaten zur Rheologie unter Ovulationshemmereinnahme	57
4.1.6. Synthese der grundlegenden Literaturdaten	64
4.2. Diskussion der eigenen Ergebnisse	65
4.2.1. Ursachen der festgestellten Veränderungen und mögliche Fehlerquellen	65
4.2.2. Zusammenfassung der generellen Unterschiede zu früheren Studien	70
4.2.3. Abschließende Bewertung unserer Studienergebnisse und Ausblick	71
5. Zusammenfassung	74
6. Literaturverzeichnis	76
7. Lebenslauf	93
8. Danksagung	94
9. Anhang	95
Verzeichnis der Abkürzungen	

1. Einleitung

1.1. Zum Thema

Nachdem Anfang der sechziger Jahre die ersten hormonalen Antikonzeptiva auf den Markt gekommen waren, folgten bald Fallbeschreibungen, die einen Zusammenhang mit thromboembolischen Erkrankungen berichteten. Dies machte die Notwendigkeit epidemiologischer prospektiver Studien über die Nebenwirkungen von Ovulationshemmern deutlich. 1968/1969 wurden drei Kohortenstudien begonnen, in denen insgesamt etwa 80000 Frauen, davon ca. die Hälfte Pillenbenutzerinnen, beobachtet wurden. Bezüglich kardiovaskulärer und thromboembolischer Komplikationen unter oralen Kontrazeptiva kamen sie zu folgenden Ergebnissen: Das Royal College of General Practitioners fand eine Erhöhung des relativen Risikos für Herzinfarkt und Subarachnoidalblutung (148), die Oxford Family Planning Association Contraceptive Study nur für Herzinfarkt (176). In der Walnut Creek Contraceptive Drug Study traten unter oralen Kontrazeptiva gering gehäuft Subarachnoidalblutungen und venöse Thromboembolien auf, während ein Anstieg des relativen Risikos für Herzinfarkt und Schlaganfall nicht beobachtet werden konnte (138). In allen drei Studien übertraf das Rauchen die Pille als Risikofaktor für die genannten Erkrankungen. Heute, nach 25 Jahren Forschung, wird allgemein unter den ernstesten Nebenwirkungen von Ovulationshemmern den kardiovaskulären Erkrankungen, im besonderen dem Risiko von Herzinfarkt und Schlaganfall, und den venösen Thromboembolien, die größte Bedeutung beigemessen (116,163,164).

Auf der Suche nach den Ursachen dieser Erkrankungen leisteten verschiedenste Forschungsgebiete Beiträge. Unter oralen Kontrazeptiva konnte man Veränderungen im Fett- und Kohlehydratstoffwechsel (126,162) sowie eine leichte Erhöhung des

Blutdrucks (65) nachweisen. Diese Faktoren fördern gemäß heutiger Ansicht die Entstehung atherosklerotischer Veränderungen. Andererseits konnte durch Angiographien und pathologische Untersuchungen gezeigt werden, daß z.B. Herzinfarkte unter Ovulationshemmern häufiger thrombotischen als atheromatösen Ursprungs sind (117,46). Zur Entstehung von Thromben tragen möglicherweise Veränderungen im Gerinnungs- und fibrinolytischen System bei (115), begünstigt noch durch eine Verminderung des venösen Blutflusses (70). Im Zusammenhang mit hämostaseologischen Vorgängen und Gefäßwandveränderungen können auch rheologische Störungen wirksam werden. Dies einerseits über eine Verringerung der Gefäßperfusion, v.a. bei vorgeschalteter Stenose, andererseits über eine Begünstigung thromboembolischer Ereignisse (39). Neuere Untersuchungen stellen auch immunologische Vorgänge zur Diskussion (140).

Da trotz der umfangreichen Untersuchungen die Ursache der kardiovaskulären Komplikationen unter Ovulationshemmern nicht endgültig geklärt werden konnte, stellt sich die Frage, inwieweit im Rahmen der sicher multifaktoriellen Genese auch rheologische Vorgänge eine Rolle spielen (58). Frühere Arbeiten kamen diesbezüglich zu unterschiedlichen Ergebnissen (6,14,41,78,104,108,134).

Aufgabe dieser Studie ist es daher, zu untersuchen, ob bzw. in welcher Weise die beiden oralen Kontrazeptiva Microgynon^(R) und Diane-35^(R) die Blutfließeigenschaften junger, gesunder Frauen beeinflussen, und ob sich Unterschiede zwischen den beiden Präparaten feststellen lassen. Vorläufige Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht (63).

1.2. Allgemeine Einführung in die Hämorheologie

Unter Hämorheologie verstehen wir die Lehre von den Fließeigenschaften des Blutes. Betrachtet man die Perfusion von Gefäßen, so läßt sich für die Stromstärke $\dot{V}$ mit Einschränkungen das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz mit $\dot{V} = \frac{\pi r^4}{8 \eta l} \Delta p$ anwenden. In diese Formel gehen der Gefäßradius r (cm), die Gefäßlänge l (cm), die Druckdifferenz Δp (Pa oder dyn/cm²) und die Viskosität der Flüssigkeit (Pa s oder Poise) ein. Der Faktor 8 ergibt sich aus der Integration des Geschwindigkeitsprofils bei laminaren Strömungen. Dieses Gesetz gilt nur für laminare Strömungen, homogene Flüssigkeiten, starre Röhren und benetzbare Wandungen, wobei die ersten drei Voraussetzungen im Kreislauf nicht oder nur teilweise erfüllt sind (155). Bedingt durch die Tatsache, daß es sich bei Blut um ein Gemisch aus Plasma und Zellen handelt, ist seine Viskosität keine Materialkonstante, sondern eine Funktion der Schubspannung bzw. der Schergeschwindigkeit. Das bedeutet, je langsamer das Blut fließt, um so zähflüssiger ist es.

Folgende Faktoren spielen dabei eine Rolle: Von den zellulären Elementen bestimmen die Erythrozyten deswegen, weil sie unter physiologischen Bedingungen daran einen Anteil von 98% haben, entscheidend die Blutfluidität - dies sowohl durch ihre Quantität (Hämatokrit) als auch durch ihre Qualität (Flexibilität, Aggregation, Adhäsion). Ein Gemisch aus Plasma und rigiden Erythrozyten wäre in der Makrozirkulation bereits bei einem Hämatokrit von 60% nicht mehr fließfähig. In der Mikrozirkulation könnten rigide Erythrozyten kleinste Kapillaren nicht passieren.

Konzentration und Zusammensetzung der Plasmaproteine sind in zweierlei Hinsicht von Bedeutung. Einerseits wird durch sie die Plasmaviskosität beeinflusst, andererseits können Makroproteine die Bildung reversibler Erythrozyten-Aggregate vermitteln. Diese zwei- bis dreidimensionalen Strukturen entstehen bei langsamem Blutfluß und bewirken ein sprunghaftes Ansteigen der Viskosität. Fibrinogen spielt in dieser Hinsicht die größte Rolle (55).

2. Material und Methoden

2.1. Prüfungsdesign

Die Studie wurde als 12-monatiger Längsschnitt- und Kollektivvergleich mit je 25 Probandinnen pro Präparat (doppelblind) durchgeführt.

2.1.1. Probandenbeschreibung

Untersucht wurden 50 klinisch und laborchemisch gesunde Frauen im Alter von 20 - 30 Jahren, die folgende Voraussetzungen erfüllen mußten:

- Gewicht in kg < (Körpergröße in cm - 100) + 10/100 (Körpergröße in cm - 100)
- gynäkologische Untersuchung, einschließlich zytologischen Abstrichs sowie Untersuchung der Mammæ ohne pathologischen Befund

Als Ausschlußkriterien galten:

- absolute oder relative Kontraindikationen für Ovulationshemmer (zerebrale und retinale Gefäßleiden, periphere Durchblutungsstörungen, starke Varikosis, Z.n. Thrombophlebitis, durchgemachte tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien, cholestatische Leberfunktionsstörungen, schwere Leberschäden, Hepatitis, maligne Tumoren, Mastopathie Grad 3, Uterus myomatosus, Sichelzellanämie, Epilepsie, Multiple Sklerose, Porphyrrie, Otosklerose, durchgemachter Herpes gestationis)
- Schwangerschaft
- Frauen, die nach Schwangerschaft oder nach Laktation noch nicht drei reguläre Menstruationen hatten
- chronische Medikamenteneinnahme
- Einnahme von Medikamenten, bei denen eine Interaktion mit oralen Kontrazeptiva nicht auszuschließen ist (z.B. Barbiturate, Phenytoin, Rifampicin, Ampicillin und andere Antibiotika, Phenylbutazon)

- arterielle Hypertension (diastolischer Blutdruckwert über 12 kPa (90 mmHg))
- Diabetes mellitus
- Konsum von mehr als 10 Zigaretten/Tag oder mehr als 40 ml Alkohol/Tag
(Eigenangaben)

2.1.2. Angaben zu den Präparaten der Studie

Prüfpräparat Diane-35 (R)

21 Dragees à 0.035 mg Ethinylestradiol

2.0 mg Cyproteronacetat

Referenzpräparat Microgynon (R)

21 Dragees à 0.03 mg Ethinylestradiol

0.15 mg Levonorgestrel

Anwendung der Präparate

Eine Streifenpackung enthielt jeweils 21 Dragees und es war täglich ein Dragee in laufender Reihenfolge einzunehmen. Die Einnahme begann mit dem ersten Tag der Menstruationsblutung des ersten Behandlungszyklus. Nachdem die erste Packung verbraucht war, wurde eine Pause von 7 Tagen eingelegt. Genau vier Wochen nach Beginn des ersten Behandlungszyklus war die Einnahme aus einer neuen Packung fortzusetzen. Die erste Einnahme aus einer neuen Packung erfolgte somit immer am gleichen Wochentag. Die Präparate waren jeweils identisch verpackt.

2.1.3. Zeitlicher Ablauf der Prüfung

Hormonfreie Vorphase: Dauer 3 Zyklen.

Die Probandinnen durften in den letzten drei Monaten vor Beginn der Behandlungsphase keine Hormonpräparate angewendet haben.

Sie wurden angewiesen, im letzten Zyklus vor Einnahme der Prüfpräparate die

Basaltemperatur zu messen (Bedingungen: fünfmal tige rektale Temperaturmessung, morgens vor dem Aufstehen, nach mindestens sechsständiger Nachtruhe, annähernd zur gleichen Tageszeit. Abweichende Meßzeiten sowie Erkrankungen waren in der Kurve zu dokumentieren). Parallel dazu wurden die Vorwerte erhoben. Die drei Blutabnahmen fanden zu folgenden Zeitpunkten statt:

Beginn der Follikelphase (1.-8. Zyklustag)

Zeitpunkt der Ovulation (13.-15. Zyklustag)

Ende der Lutealphase (24.-28. Zyklustag)

Behandlungsphase: Dauer 6 Zyklen.

Die Probandinnen begannen die Kontrazeptivaeinnahme nach Vorschrift am ersten Tag der Menstruationsblutung des ersten Behandlungszyklus. Die Zuteilung der Präparate erfolgte in randomisierter Reihenfolge und war doppelblind. Nach vierzehntägiger Einnahmedauer wurde ein immunologischer Schwangerschaftstest (Pregslide (R)) durchgeführt, um sicherzustellen, daß die Probandin im letzten Monat vor Behandlung nicht schwanger geworden war. Blutabnahmen erfolgten im 1., 3. und 6. Behandlungsmonat, jeweils am Ende der Einnahmeperiode, d.h. zwischen 15. und 21. Zyklustag.

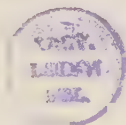
Hormonfreie Nachbeobachtungsphase: Dauer 3 Zyklen.

In dieser Phase erfolgte keine Hormonmedikation. Blutabnahmen wurden zwischen 21. und 24. Tag eines jeden Zyklus vorgenommen.

2.1.4. Probenentnahme und Meßschema

Zu den genannten Zeitpunkten wurde vormittags mit einem 21G-0.8 Butterfly aus einer antecubitalen Vene unter folgenden Bedingungen Blut entnommen:

- erst ca. 10 Min. ruhiges Sitzen, dann Blutabnahme an der liegenden Probandin
- Lösung der Okklusion eine Minute vor Abnahme der rheologischen Parameter
- Probandin nicht nüchtern.



Folgende Ex-vivo-Parameter wurden bestimmt:

- Fibrinogen

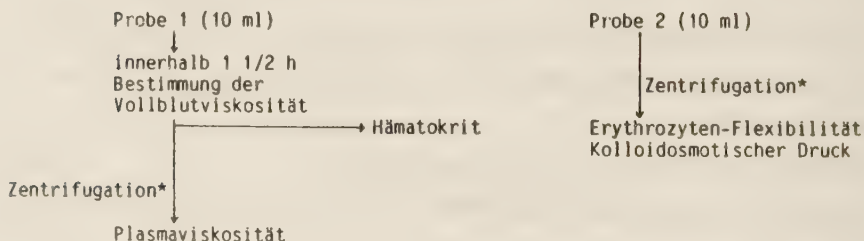
Dazu wurden 9 ml Blut mit 1 ml 3.8%-iger Natriumcitratlösung verdünnt. Die Messung erfolgte mit dem photometrischen Trübungstest (8).

- Hämorheologische Parameter

Hämatokrit, native und standardisierte Vollblutviskosität, Plasmaviskosität, kolloidosmotischer Druck des Plasmas, Erythrozyten-Flexibilität.

20 ml Vollblut wurden sofort nach der Entnahme mit 12.5 U Lithium-Heparin/ml antikoaguliert, da gezeigt werden konnte, daß es für Lagerzeiten unter 4 h am günstigsten ist, Heparin zu verwenden und die Probe bei Zimmertemperatur aufzubewahren (56).

Die Messungen wurden nach folgendem Schema durchgeführt:



* Zentrifugation 15 min. bei 3000 rpm (Heraeus Christ Combifuge^R)

2.2. Messung der hämorheologischen Parameter

2.2.1. Hämatokrit (167)

Der Hämatokrit gibt den prozentualen Volumenanteil der roten Zellen im Blut an. Wie bereits erwähnt, ist der Erythrozytenanteil unter physiologischen Bedingungen einer der bestimmenden Faktoren der Vollblutviskosität.

Messung

Der Hämatokrit wurde aus derselben Probe bestimmt, mit der die Vollblutviskosität gemessen wurde.

Das Blut wurde in zwei nicht heparinisierten Mikrohämatokritröhrchen (Assistant, No. 564) mit 12000 rpm 15 min. (Heraus Christ Combifuge^R) zentrifugiert und dann der Volumenanteil der Erythrozyten abgemessen.

Andere Bestimmungsmethoden

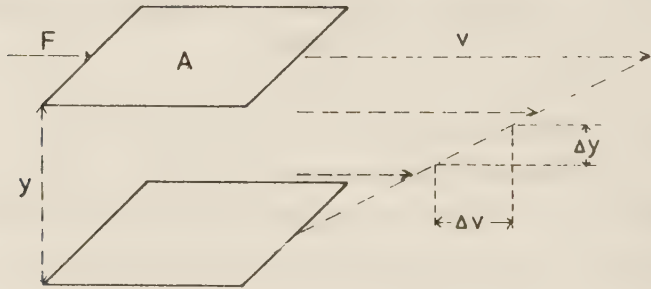
Dasselbe Verfahren könnte auch automatisch erfolgen. Ferner gibt es die Möglichkeit, den Hämatokrit über die geringe elektrische Leitfähigkeit der Einzelerythrozyten sowie über Verdrängungs- und Ultraschallmethoden zu bestimmen. Im geringen zusätzlichen Laboraufwand, den wenigen Fehlerquellen und der hohen Präzision ($V < 1\%$) liegt der Grund für das von uns gewählte Verfahren.

2.2.2. Vollblutviskosität (39,49,50,55)

Viskosität kennzeichnet die Eigenschaft von Flüssigkeiten, der gegenseitigen laminaren Verschiebung zweier benachbarter Schichten eine Kraft, die sogenannte "Innere Reibung" entgegenzusetzen.

Betrachtet man zwei parallele Schichten mit der Oberfläche A und dem Abstand y , die durch eine Kraft F mit der Geschwindigkeit v verschoben werden, so stellt das Verhältnis F/A die Schubspannung ($\tau = F/A$) und v/y die Schergeschwindigkeit ($D = v/y$) dar (siehe Abb. 1). Nach Newton ergibt sich die Viskosität η aus dem Quotienten zwischen Schubspannung τ und Schergeschwindigkeit D , d.h. die Kraft, die aufgewendet werden muß, um eine Flüssigkeit in Bewegung zu halten, ist

proportional der resultierenden Strömungsgeschwindigkeit. Dies gilt jedoch nur für sogenannte "Newton'sche" Flüssigkeiten bei denen die Viskosität eine temperaturabhängige Materialkonstante darstellt. Plasma verhält sich näherungsweise so, Vollblut dagegen nicht.



$$\tau = \frac{F}{A} = D\eta \left(\frac{\text{N}}{\text{m}^2} = \frac{\text{dyn}}{\text{cm}^2} = \text{Pa} \right)$$

$$D = \frac{v}{y} \left(\frac{\text{m}}{\text{s}} \cdot \frac{1}{\text{m}} = \text{s}^{-1} \right)$$

$$\eta = \frac{\tau}{D} \text{ (Pa s)}$$

Abb. 1

Schematische Darstellung zur Ableitung von Schubspannung und Schergeschwindigkeit (Erläuterung im Text).

Da Blut ein Gemisch aus Plasma und Zellen ist, ist seine Viskosität keine Materialkonstante, sondern eine Funktion der Schubspannung bzw. der Schergeschwindigkeit. Bei niedrigen Schubspannungen bilden sich unter Vermittlung von Makromolekülen wie Fibrinogen Erythrozyten-Aggregate, was zu einem exponentiellen Anstieg der Viskosität führt. Bei höheren Schubspannungen kommt es zur Lösung der reversiblen Bindungen der Erythrozyten, sowie zur Deformation (siehe auch 2.2.5.) und Orientierung derselben. Unter diesen Bedingungen nähert sich die Vollblutviskosität der des Plasmas.

Dieses Phänomen, nämlich die Abhängigkeit der Viskosität von der Schubspannung, wird auch als Strukturviskosität bezeichnet. Eine weitere Eigenschaft des Vollblutes ist die Thixotropie, das bedeutet die Veränderlichkeit der Viskosität als Funktion der Zeit bei konstanter Scherung. Der Grund hierfür liegt in einer Neueinstellung des Gleichgewichts von Auf- und Abbau reversibler Strukturen. Außerdem ist bei Vollblut zu beachten, daß es erst ab einer bestimmten Schubspannung zu fließen beginnt. Unterhalb dieser Grenze verhält es sich wie ein elastischer Körper, oberhalb wie eine visköse Flüssigkeit. Der Punkt, an dem der Übergang stattfindet, heißt Fließpunkt.

In den Gefäßen liegt in grober Näherung ein parabolisches Geschwindigkeitsprofil vor, d.h., daß Schubspannung und Schergeschwindigkeit nur auf konzentrischen Kreisen innerhalb eines Gefäßes konstant sind. Das Geschwindigkeitsmaximum befindet sich im Axialstrom. Die Geschwindigkeitsdifferenz ist in den wandnahen Schichten am größten. Die Erythrozyten haben bei laminarer Strömung die Tendenz, in dem Mittelstrom zu fließen. Das hat zur Folge, daß sich im Axialstrom unter physiologischen Bedingungen fast nur Erythrozyten befinden, teils zu Geldrollen zusammengelagert. An der Gefäßwand ist eine Plasmaschicht als Gleitfilm. Die

Strömungsgeschwindigkeit der Erythrozyten ist somit größer als die des Plasmas. Dadurch variiert auch der Hämatokrit innerhalb der Zirkulation ("dynamischer Hämatokrit"). Er wird um so niedriger, je kleiner der Durchmesser eines Gefäßes ist. Hierin liegt der Grund dafür, daß bei konstanter Druckdifferenz und ausreichender Strömungsgeschwindigkeit bei abnehmendem Gefäßdurchmesser (unter 300 μm) die Blutviskosität abnimmt. Dadurch wird der visköse Anteil des Gesamt Widerstandes gering gehalten. Dieses Phänomen wird nach den Erstbeschreibern Fahraeus-Lindqvist-Effekt bezeichnet (64).

Aus diesen physiologischen Grundlagen ergeben sich folgende grundsätzliche Anforderungen an das Meßgerät:

Schubspannung bzw. Schergeschwindigkeit müssen unter Versuchsbedingungen konstant gehalten werden können, da die Vollblutviskosität eine Funktion dieser Größen darstellt. Relevante Meßergebnisse wurden damit erst durch die Entwicklung von Rotationsviskosimetern möglich. Ferner sollen die zur Messung verwendeten Schergeschwindigkeiten den in-vivo-Verhältnissen entsprechen. Eine direkte Bestimmung dieser Werte war bisher nicht möglich. Rechnungen gehen von 80 - 100 1/s in den Venolen und Venen, bis zu 2000 1/s in den Kapillaren aus (21).

Messung

Meßgerät: Contraves Low Shear 30

Hierbei handelt es sich um ein Rotationsviskosimeter mit einem Couette-System, d.h. die Blutprobe befindet sich in einem zylindrischen Behälter, in dem ein ebenfalls zylindrischer Drehkörper aufgehängt ist. Damit die Probe jeweils nur einer Schergeschwindigkeit ausgesetzt wird, ist der Spalt zwischen beiden minimal gehalten, so daß sich die Radien der zueinander rotierenden Oberflächen

annähernd 1 : 1 verhalten. Der temperierbare, 1 ml fassende Meßbecher dreht sich mit einer vorgegebenen Geschwindigkeit. Der eingesetzte Zylinder dient als Meßfühler. Bei der Rotation des Meßbechers wird auf ihn durch die Viskosität des Blutes ein Drehmoment übertragen. Eine elektromagnetische Anordnung verhindert aber eine Bewegung. Der dazu aufzubringende Strom dient als Maß für die Viskosität (siehe Abb. 2).

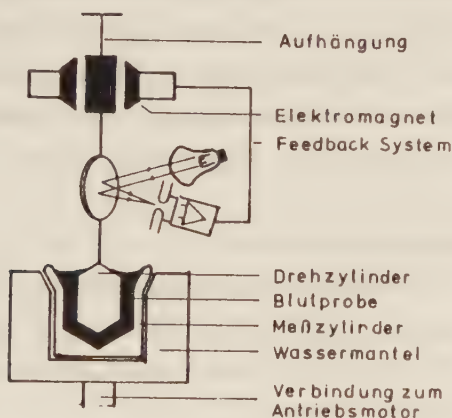


Abb. 2

Schematische Darstellung von Couette System und Meßgeometrie des Rotationsviskosimeters Contraves LS 30.

Vorteile des Gerätes sind die einfache Bedienung, der ausreichende Schergeschwindigkeitsbereich sowie die Genauigkeit der Messungen bei niedrigen Schergeschwindigkeiten.

Durchführung

Vor Beginn der Messungen erfolgte die Zentrierung des Zylinders in der Mitte des Meßbechers. Dann wurde die Blutprobe (1 ml) unter Vermeidung von Luftblasen in den temperierten Meßbecher gefüllt, der Drehzylinder in die Probe gesenkt und die Messung bei einer Temperatur von 37°C mit folgenden Schergeschwindigkeiten durchgeführt: 0.7 1/s, 2.4 1/s, 94.5 1/s. Durch Mischen vor jeder Schergeschwindigkeitsveränderung wurde die "Schervergangenheit" jeder Probe konstant gehalten, was die Reproduzierbarkeit vor allem bei niedrigen Schergeschwindigkeiten erheblich verbessert (118). Da die Varianz der Ergebnisse mit zunehmendem zeitlichen Abstand von der Blutabnahme größer wird, erfolgten die Messungen innerhalb von 1 1/2 h nach Blutabnahme.

Interpretation der Meßergebnisse

Um eine Vergleichbarkeit der auch vom Hämatokrit beeinflussten Meßwerte zu erzielen, führten wir eine Standardisierung auf den Hämatokritwert 45% durch. Dies ist experimentell durch Herstellung einer entsprechenden Probe oder rechnerisch über die Formel

$$VB\eta \left(Hk \ 45\% \right) = p\eta \left(\frac{VB\eta}{p\eta} \right)^{\frac{45}{Hk}} \quad (119)$$

möglich. Wir haben die zweite Möglichkeit gewählt, da hierbei Ungenauigkeiten bei der Rekonstruktion der Probe entfallen und nur das einfache Blutvolumen zur Messung benötigt wird (39).

Andere Geräte im Vergleich zum Low Shear 30

Neben dem Couette-System wird auch das Kegel-Platte-System verwendet. Die Probe

befindet sich zwischen einer Platte und einem sich leicht nach außen öffnenden Konus. Bei der Drehung des Kegels gegenüber der Platte nimmt die Geschwindigkeitsdifferenz vom Zentrum nach außen entsprechend dem Radius zu. Gleichzeitig ist der Abstand beider Flächen so gehalten, daß die Schergeschwindigkeit innerhalb einer Probe konstant bleibt. Nach diesem Prinzip arbeitet das Wells-Brookfield-Viskosimeter. Seine Vorteile bestehen im kleinen benötigten Probenvolumen, der großen Breite von Schergeschwindigkeiten und im geringen Preis. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wird jedoch dadurch negativ beeinflusst, daß der Konus über den die Scherung appliziert wird, gleichzeitig den Meßfühler darstellt. Messungen im unteren Schergeschwindigkeitsbereich sind ungenau ($V > 10\%$) (57).

Das Gerät Rotavisko ähnelt im Prinzip dem Low Shear 30, weist aber eine geringere Präzision durch Luftlagerung des Meßfühlers und Zwangszentrierung des Meßzylinders auf. Bestimmungen im extrem niedrigen Schergeschwindigkeitsbereich sind nicht möglich (82).

Das Weissenberg Rheogoniometer arbeitet mit einem Platte-Platte-System (Ausstattung auch mit anderen Systemen möglich). Über die zu bestimmende Probe wird ein Drehmoment von der unteren (rotierenden) Platte auf die obere (Meß-)Platte übertragen. Mit diesem Gerät sind äußerst exakte Messungen in einem sehr großen Schergeschwindigkeitsbereich möglich. Nachteile bestehen jedoch in dem relativ großen benötigten Probenvolumen, der Kompliziertheit und Empfindlichkeit des Geräts sowie in seinen hohen Kosten. Ein Einsatz lohnt sich daher vor allem in der Grundlagenforschung.

Das Carri Med Controlled Stress Rheometer mißt die Viskosität in Abhängigkeit von der Schubspannung, was kreislaufphysiologisch dem treibenden Druck entspricht. Die Situation in vivo wird damit imitiert. Vorteile des Gerätes sind die Möglichkeit der direkten Bestimmung des Fließpunkts, die große Meßbreite und die einfache Bedienung. Die Genauigkeit der Messungen ist etwas geringer als beim Low Shear 30 (31,56).

Die Wahl eines Viskometers wird durch den Verwendungszweck bestimmt. Für die klinische Forschung ist das Contraves Low Shear 30 ein vielfach erprobtes und leicht zu handhabendes Gerät mit einem ausreichenden Meßbereich und zuverlässigen Ergebnissen. Eine vergleichende Untersuchung der Geräte Contraves LS 30, Wells-Brookfield-Viskometer und Carri Med Rheometer ergab bei hoher Schergeschwindigkeit bzw. Schubspannung jeweils Variationskoeffizienten um 1%. Mit abnehmender Schergeschwindigkeit bzw. Schubspannung stieg dieser Wert beim Wells-Brookfield-Gerät auf das 5-fache, beim Carri Med Rheometer auf das 2-fache. Nur das Contraves LS 30 wies eine annähernd konstante Genauigkeit auf (57).

Andere Methoden zur Vollblutviskositätsmessung.

Allerdings ist die Relevanz rotationsviskosimetrischer Messungen für die Situation in vivo nicht unumstritten. Ausgehend von der von FAHRAEUS erstmalig beschriebenen Abnahme der Viskosität mit abnehmendem Gefäßdurchmesser (kleiner 300µm) (64), wurden auch Viskositätsmessungen in horizontalen und vertikalen Glaskapillaren durchgeführt, deren Ergebnisse im Unterschied zu rotationsviskosimetrischen Bestimmungen wesentlich geringere schergeschwindigkeitsabhängige Veränderungen der scheinbaren Viskosität zeigen,

während der Kapillardurchmesser eine vergleichsweise größere Rolle spielt. Im Widerspruch zu rotationsviskosimetrischen Messungen steht auch das Ergebnis einer Abnahme der scheinbaren Viskosität einer Suspension von Erythrozyten in Plasma bei niedriger Schergeschwindigkeit, was mit einer vermehrten Aggregation der Erythrozyten im Axialstrom und einer Verbreiterung des Plasmarandsaums erklärt wird (144,145). Der bei Viskositätsuntersuchungen an horizontalen Röhren beobachtete Anstieg der scheinbaren Viskosität bei niedriger Schergeschwindigkeit wurde als Folge einer asymmetrischen Verteilung der Erythrozyten im Strömungsprofil gedeutet (145). Als Ergebnis dieser Untersuchungen bleibt festzuhalten, daß ein Rückschluß von rotationsviskosimetrischen Bestimmungen auf die Situation in der Mikrozirkulation umstritten ist (68), während in bezug auf die Makrozirkulation die Meßergebnisse eher relevant sein dürften (39).

2.2.3. Plasmaviskosität (55,74,75,155)

Das Blutplasma besteht zu 90-91% aus Wasser, zu 6.5-8% aus Eiweißkörpern (davon 60-80% Albumine, 20-40% Globuline, ca. 4% Fibrinogen). Den Rest bilden anorganische Elektrolyte und verschiedene im Plasma transportierte Stoffe. Die Plasmaviskosität wird jedoch fast vollständig durch den Proteinanteil bestimmt. Je größer ein Eiweißmolekül ist und je stärker es von einer kugligen Konfiguration abweicht, um so mehr steigert es die Plasmaviskosität. Das langgestreckte Fibrinogenmolekül hat dabei den größten Einfluß.

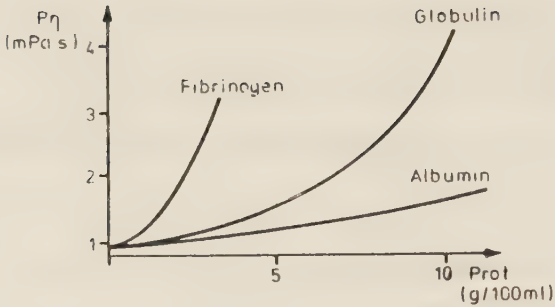


Abb. 3

Abhängigkeit der Viskosität einer Suspension von der Konzentration verschiedener Proteine (nach HARKNESS).

Für die Viskositätsmessungen kann man davon ausgehen, daß sich Plasma näherungsweise als "Newton'sche" Flüssigkeit verhält. Somit sind die Ergebnisse nicht von der Schergeschwindigkeit abhängig (48).

Messung

Meßgerät: Harkness Viskometer (39,73)

Das Harkness-Gerät ist ein Kapillarviskosimeter. Abbildung 4 stellt die Meßapparatur dar. Der Kapillarteil befindet sich in einem Wasserbad, das auf einer konstanten Temperatur gehalten wird.

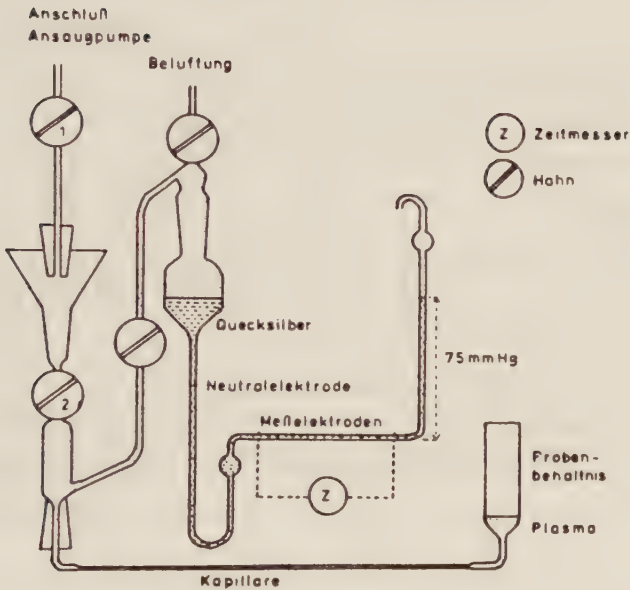


Abb. 4

Schematische Darstellung des Glasteils des Harkness Viskometers.

Durch die Ansaugpumpe wird nach Öffnen des Hahns 2 im Quecksilber-U-Röhrchen ein Druck von 75 mmHg hergestellt. Schließt man den Hahn, so wird das Plasma mit diesem Druck durch die Kapillare gesaugt. Über den Fluß des Quecksilbers zwischen den beiden Elektroden wird die Zeit (digitale Anzeige 0.00 s) gemessen, die 0.2 ml Plasma brauchen, um die horizontale Kapillare zu passieren.

Durchführung

Es wurden jeweils Dreifachbestimmungen bei 37°C im Vergleich zu Aqua dest.

durchgeführt und die Plasmaviskosität nach folgender Formel bestimmt:

$$P\eta = 0.692 \frac{\text{Plasmadurchlaufzeit}}{\text{H}_2\text{O-Durchlaufzeit}} \text{ (mPa s)}$$

(0.692 mPa s ist die absolute Viskosität von H₂O bei 37°C)

Methodenvergleich

Das Harkness Kapillarviskosimeter ist einfach zu bedienen und relativ billig. Es hat jedoch den Nachteil aller Kapillarviskosimeter, daß die Probe beim Passieren der Kapillare unterschiedlichen Schergeschwindigkeiten ausgesetzt ist. Für die Messung der Plasmaviskosität spielt das jedoch keine Rolle. Zur Vollblutviskositätsbestimmung sind diese Geräte nicht geeignet. Andererseits haben Studien gezeigt, daß Rotationsviskosimeter bei der Plasmaviskositätsmessung weniger zuverlässige Ergebnisse liefern (56). Kugelfallviskosimeter finden in der Blutrheologie keine Verwendung, sie können jedoch zur Messung der Plasmaviskosität eingesetzt werden.

2.2.4. Kolloidosmotischer Druck (54)

Die Plasmaproteine besitzen die Fähigkeit Wasser zu binden. Da sie die Gefäßwand nicht passieren können, entsteht ein Druckgefälle in Richtung Gefäßlumen, der kolloidosmotische Druck. Seine Höhe ist von der Zahl der Eiweißkörper abhängig. Albumin spielt daher die größte Rolle. Als Gegenspieler des hydrostatischen Druckes ist der kolloidosmotische Druck ein wesentlicher Faktor beim transkapillaren Flüssigkeitsaustausch und der Regulation des Plasmavolumens. Auf der venösen Seite ist er die entscheidende Größe für die Flüssigkeitsrückresorption in das Gefäßsystem.

Messung

Meßgerät: Osmomat 050

Das Gerät besitzt zwei Flüssigkeitskammern, die durch eine semipermeable Membran getrennt sind. Eine Kammer ist mit einem Druckmeßelement ausgestattet. Befindet sich auf beiden Seiten der Membran Ringerlösung, so ist die Druckdifferenz Null. Füllt man in eine Kammer Plasma, so kommt es durch den kolloidosmotischen Druck zum Einstrom von Wasser in dieses Kompartiment. Der Druck, der sich dabei aufbaut, wird digital angezeigt.

Durchführung

Ca. 1 ml Plasma wurde mit einer nadelförmigen Kanüle durch eine Silikondichtung in die Meßkammer injiziert. Nach jeder Messung wurde die Kammer mit je 5 ml Ringerlösung gespült.

2.2.5. Erythrozyten-Flexibilität (55)

Um durch kleinste Kapillaren in der Mikrozirkulation fließen zu können, muß sich ein Erythrozyt, der in Ruhe einen Durchmesser von etwa $7.5 \mu\text{m}$ hat, deutlich verformen. Damit wird ihm die Passage von Kapillaren bis zu $2.8 \mu\text{m}$ möglich. Wichtige Faktoren für die Verformbarkeit der Erythrozyten sind die Membranflexibilität, die Fluidität des Zellinhalts und die im Verhältnis zum Zellvolumen überdimensionierte Zelloberfläche, die durch die Kernabstoßung während der Erythropoese bedingt ist.

Messung (35,52)

Unsere Messungen wurden mit einem modifizierten Verfahren nach DODDS und DORMANDY durchgeführt.

Methode

Nach Zentrifugation (3000 rpm, 15 min.) der mit Li-Heparin antikoagulierten Blutprobe werden 3 ml Plasma abpipettiert und mit 4 Tropfen konzentrierter Zellen aus der Mitte der Erythrozytensäule (leukozytenarm) vermischt, so daß eine ca. 5%-ige Erythrozytensuspension entsteht. 1 ml dieser Suspension bleibt unfiltriert, zweimal 1 ml werden mittels Schwerkraft durch Polycarbonatfilter (Nuclepore Corporation USA; Porendurchmesser 5 μm , Porenlänge 10.5 μm , Filterdurchmesser 13 mm) genau 60 s filtriert. Die drei Filtrate hämolysiert man mit je 10 ml Transformationslösung und mißt den Hämoglobingehalt der dabei entstehenden Proben über die jeweilige Extinktion photometrisch bei einer Wellenlänge von 546 nm. Der Flexibilitätsindex ergibt sich aus dem Verhältnis des Hämoglobingehalts der filtrierten, zu dem der unfiltrierten Probe. Der Mittelwert der beiden Bestimmungen wird zur Auswertung herangezogen.

Mit dieser Methode untersucht man an einer heterogenen Erythrozytenpopulation, wie viele der Zellen, die das Filter passieren hätten können, dies auch getan haben.

Um den physiologischen Bedingungen nahe zu kommen, wird das Verhalten der Erythrozyten im autologen Plasma unter niedrigen Schubspannungen (15 - 0 Pa) geprüft. Die Möglichkeit von Zell-Zell-Interaktionen verringert man durch den niedrigen Hämatokrit. Ein Nachteil des Verfahrens ist, daß die Filter nicht reproduzierbar mit der gleichen Porendichte und -größe hergestellt werden können. Da die Schwankungen innerhalb derselben Charge geringer sind, verwenden wir innerhalb einer Versuchsreihe nur Filter einer Chargennummer (56). Ferner üben auch Leukozyten einen erheblichen Einfluß auf das Meßergebnis aus.

Methodenvergleich (39,47,56)

Die Filtrationsmethoden variieren bezüglich Erythrozytenkonzentration, Suspensionsmedium, Porengröße der Filter und treibendem Druck. Gemessen wird entweder welches Volumen in einer vorgegebenen Zeit passiert oder welche Zeit ein bestimmtes Volumen zum Fluß braucht oder es wird eine Druck-Fluß-Beziehung registriert. Prinzipielle Nachteile ergeben sich aus der Möglichkeit der Filterblockade durch Leukozyten, Thrombozyten-Aggregate und Mikrogerinnsel sowie der mangelnden Herstellbarkeit reproduzierbarer Filter. Günstig für klinische Zwecke ist die einfache und schnelle Durchführbarkeit.

Viskosimetrie: Ausgehend von der Annahme, daß die Verformbarkeit der Erythrozyten der Grund für die Abnahme der Vollblutviskosität bei hohen Schergeschwindigkeiten ist, werden gewaschene, hochkonzentrierte Erythrozytensuspensionen in einem Rotationsviskosimeter hohen Schergeschwindigkeiten ausgesetzt und die Deformation und Orientierung der Erythrozyten mittels Reflexion eines Laserstrahls gemessen. Diese Methode stellt jedoch kein Maß für die Vorgänge in der Mikrozirkulation dar.

Zentrifugation: Rigide Erythrozyten lagern sich weniger eng und langsamer aneinander als normal verformbare. Dieses Phänomen wird ebenfalls zur Messung ausgenutzt, besitzt aber die Nachteile von Störanfälligkeit und mangelnder Imitation der in-vivo-Situation.

Mikropipette: Hierbei wird mit einer Glaspipette von meist 3 μm Durchmesser ein einzelner Erythrozyt angesaugt und das räumliche und zeitliche Membranverhalten unter bestimmtem Unterdruck gemessen. Für die klinische Anwendung ist dieses

Verfahren deshalb nicht geeignet, weil es bei relativ großem Aufwand jeweils nur über die Membraneigenschaften eines einzelnen Erythrozyten Aufschluß gibt.

Im klinischen Bereich scheinen als orientierende Untersuchung für die Verhältnisse in der Mikrozirkulation insgesamt die Filtrationsmethoden am besten geeignet.

2.3. Statistische Methoden (149)

Um den Einfluß der Medikation auf die Prüfparameter (Längsschnittvergleich) zu untersuchen, wurde ein Wilcoxon-1-Stichprobentest zum Vergleich 3. Vorwert gegen 1., 3. und 6. Behandlungszyklus sowie zum 3. Nachbeobachtungszyklus durchgeführt. Der 3. Vorwert wurde als Vergleichswert gewählt, da dieser Meßpunkt vom Zyklusintervall am ehesten mit den Behandlungs- und Nachbeobachtungswerten vergleichbar ist. Zur Klärung der Frage eines Präparateunterschiedes (Querschnittvergleich) wurde eine Kovarianzanalyse zum 1., 3. und 6. Behandlungszyklus sowie zum 3. Nachbeobachtungszyklus mit dem 3. Vorwert (gemeinsamer Mittelwert) als Kovariable durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde einheitlich auf $\alpha = 0.05$ festgelegt. Mittels Korrelationsrechnung wurde untersucht, ob jeweils ein Zusammenhang zwischen Plasmaviskosität bzw. Vollblutviskosität (0.7 l/s), und systolischem bzw. diastolischem Blutdruck besteht. Die selbe Berechnung wurde für die Parameter Plasmaviskositätsänderung - Gewichtsänderung und Plasmaviskositätsänderung - Fibrinogenspiegeländerung angestellt.

3. Ergebnisse

Auswertbar waren bei Behandlung mit Microgynon^R 24 Fälle, bei Behandlung mit Diane-35^R 23 Fälle. Das Gesamtkollektiv betrug daher 47 Probandinnen. In den folgenden Tabellen 2 - 12 erfolgt die deskriptive Statistik der erfaßten Daten nach Präparaten getrennt zu den jeweiligen Meßzeitpunkten. Angegeben ist die Fallzahl, die schwankt, da einzelne Variablen nicht erfaßt werden konnten, der Median sowie der Maximalwert innerhalb einer Boxlänge über der 75-er Percentile und der Minimalwert innerhalb einer Boxlänge unter der 25-er Percentile. Eine Boxlänge wird bestimmt durch die 25-er Percentile als untere und die 75-er Percentile als obere Grenze. Die Minimal- und Maximalwerte zeigen die jeweilige Streuung der Werte. Zwischen ihnen liegen rund 99% der Meßwerte. Werte außerhalb der dreifachen Boxlänge gelten als "Ausreißer", werden aber in die Auswertungen miteinbezogen. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung im Längs- und Querschnittvergleich werden erst im Anschluß an die Tabellen 2 - 12 dargestellt. Diesen Tabellen vorangestellt sind die Liste der einzelnen Meßzeitpunkte sowie eine Tabelle mit dem Normalbereich der angegebenen Werte für Frauen (Tab. 1).

Meßzeitpunkte

V1 Vorwert 1: 1.-8. d des 3. hormonfreien Zyklus

V2 Vorwert 2: 13.-15. d des 3. hormonfreien Zyklus

V3 Vorwert 3: 24.-28. d des 3. hormonfreien Zyklus

B1 Behandlungszyklus 1: 15.-21. d des 1. Behandlungszyklus

B2 Behandlungszyklus 3: 15.-21. d des 3. Behandlungszyklus

B3 Behandlungszyklus 6: 15.-21. d des 6. Behandlungszyklus

N1 Nachbeobachtungszyklus 1: 21.-24. d des 1. Nachbeobachtungszyklus

N2 Nachbeobachtungszyklus 2: 21.-24. d des 2. Nachbeobachtungszyklus

N3 Nachbeobachtungszyklus 3: 21.-24. d des 3. Nachbeobachtungszyklus

Tab. 1: Normalbereich der angegebenen Werte für Frauen

(Labor Dr. Matrai / PD Dr. Ernst)

Hämatokrit		%	36 - 44
Vollblutviskosität	0.7 1/s	mPa s	12,0 - 25,0
bei	2.4 1/s	mPa s	7,0 - 14,0
Schergeschwindigkeit	94.5 1/s	mPa s	3,8 - 5,0
Vollblutviskosität	0.7 1/s	mPa s	14,0 - 27,0
bei Hk 45%	2.4 1/s	mPa s	8,0 - 15,0
Schergeschwindigkeit	94.5 1/s	mPa s	4,0 - 5,2
Plasmaviskosität		mPa s	1,10 - 1,24
Erythrozyten-Flexibilität			0,55 - 0,77
Kolloidosmotischer Druck		mmHg	22,0 - 28,0
Fibrinogen		mg%	150 - 300

	D				M			
	n	$\bar{x}$	Min	Max	n	$\bar{x}$	Min	Max
V1	23	40.0	35.0	44.0	24	41.0	34.0	44.0
V2	23	39.0	31.0	47.0	24	40.0	34.0	48.0
V3	21	41.0	31.0	46.0	22	40.0	33.0	44.0
B1	23	41.0	29.0	46.0	24	40.0	36.0	43.0
B2	23	39.0	34.0	45.0	21	40.0	34.0	45.0
B3	21	39.0	30.0	45.0	22	40.5	33.0	50.0
N1	20	40.0	36.0	46.0	22	41.0	34.0	44.0
N2	21	41.0	36.0	43.0	22	41.0	34.0	43.0
N3	21	41.0	37.0	44.0	22	41.0	34.0	45.0

Tab. 2: Hämatokrit in %: Angabe der Fallzahl n, des Medians $\bar{x}$, des Minimums innerhalb einer Boxlänge unter der 25-er Percentile (Min) und des Maximums innerhalb einer Boxlänge über der 75-er Percentile (Max) getrennt nach den Präparaten Diane-35^R (D) und Microgynon^R (M) zu den einzelnen Meßzeitpunkten (vgl. S. 26).

	D				M			
	n	$\bar{x}$	Min	Max	n	$\bar{x}$	Min	Max
V1	23	19.14	11.91	25.89	24	20.73	14.16	26.83
V2	23	18.38	12.38	39.77	24	18.86	11.44	49.90
V3	21	18.76	11.63	28.14	22	18.67	11.82	30.58
B1	23	21.01	11.26	27.39	24	20.36	12.19	29.45
B2	23	18.76	11.63	32.45	21	19.89	12.19	27.76
B3	21	19.89	12.38	28.42	22	21.01	10.79	29.27
N1	20	19.09	12.19	31.70	22	20.31	10.13	26.83
N2	21	18.76	11.82	26.08	22	20.36	9.57	31.89
N3	21	18.57	13.88	24.01	22	20.92	12.38	28.89

Tab. 3: Vollblutviskosität in mPa s bei Schergeschwindigkeit 0.7 1/s: Angabe der Fallzahl n, des Medians $\bar{x}$, des Minimums innerhalb einer Boxlänge unter der 25-er Percentile (Min) und des Maximums innerhalb einer Boxlänge über der 75-er Percentile (Max) getrennt nach den Präparaten Diane-35^R (D) und Microgynon^R (M) zu den einzelnen Meßzeitpunkten (vgl. S. 26).

	D					M			
	n	$\bar{x}$	Min	Max		n	$\bar{x}$	Min	Max
V1	23	11.25	7.82	14.16		24	12.01	8.62	16.69
V2	23	11.03	8.07	21.36		24	10.63	7.55	20.45
V3	21	11.03	7.80	14.27		22	10.88	7.41	16.25
B1	23	11.75	7.85	14.66		24	11.37	7.30	15.43
B2	23	11.03	7.63	17.02		21	11.39	7.52	14.93
B3	21	11.09	8.40	16.00		22	11.60	6.92	14.60
N1	20	10.79	8.51	16.69		22	11.55	6.81	14.77
N2	21	10.65	7.69	14.88		22	11.89	6.59	16.42
N3	21	10.32	8.78	13.94		22	11.94	7.38	14.49

Tab. 4: Vollblutviskosität in mPa s bei Schergeschwindigkeit 2.4 1/s: Angabe der Fallzahl n, des Medians $\bar{x}$, des Minimums innerhalb einer Boxlänge unter der 25-er Perzentile (Min) und des Maximums innerhalb einer Boxlänge über der 75-er Perzentile (Max) getrennt nach den Präparaten Diane-35^R (D) und Microgynon^R (M) zu den einzelnen Meßzeitpunkten (vgl. S. 26).

	D					M			
	n	$\bar{x}$	Min	Max		n	$\bar{x}$	Min	Max
V1	23	4.22	3.55	4.65		24	4.31	3.67	4.75
V2	23	4.13	3.55	4.77		24	4.11	3.53	5.38
V3	21	4.15	3.73	4.84		22	4.12	3.53	4.61
B1	23	4.24	3.58	4.73		24	4.20	3.46	4.80
B2	23	4.13	3.59	4.97		21	4.15	3.45	4.66
B3	21	4.09	3.62	5.04		22	4.14	3.32	4.59
N1	20	4.05	3.77	4.87		22	4.18	3.31	5.51
N2	21	4.13	3.61	4.79		22	4.23	3.35	4.77
N3	21	4.08	3.61	4.53		22	4.19	3.53	4.62

Tab. 5: Vollblutviskosität in mPa s bei Schergeschwindigkeit 94.5 1/s: Angabe der Fallzahl n, des Medians $\bar{x}$, des Minimums innerhalb einer Boxlänge unter der 25-er Perzentile (Min) und des Maximums innerhalb einer Boxlänge über der 75-er Perzentile (Max) getrennt nach den Präparaten Diane-35^R (D) und Microgynon^R (M) zu den einzelnen Meßzeitpunkten (vgl. S. 26).

	D					M			
	n	$\bar{x}$	Min	Max		n	$\bar{x}$	Min	Max
V1	23	26.77	20.02	44.95		24	27.01	20.35	49.07
V2	23	26.20	19.41	75.68		24	26.20	20.22	68.34
V3	21	25.36	20.97	50.80		22	25.58	19.98	61.47
B1	23	28.84	20.49	40.01		24	27.20	19.24	40.60
B2	23	28.15	19.73	34.61		21	28.34	23.19	52.05
B3	21	28.79	18.05	88.22		22	27.91	16.87	36.45
N1	20	26.00	19.44	38.68		22	26.86	17.36	38.43
N2	21	26.52	20.07	34.22		22	27.74	19.24	37.01
N3	21	25.72	20.52	30.53		22	27.44	21.44	37.59

Tab. 6: Vollblutviskosität bei Hk 45% in mPa s bei Schergeschwindigkeit 0.7 1/s: Angabe der Fallzahl n, des Medians $\bar{x}$, des Minimums innerhalb einer Boxlänge unter der 25-er Perzentile (Min) und des Maximums innerhalb einer Boxlänge über der 75-er Perzentile (Max) getrennt nach den Präparaten Diane-35^R (D) und Microgynon^R (M) zu den einzelnen Meßzeitpunkten (vgl. S. 26).

	D					M			
	n	$\bar{x}$	Min	Max		n	$\bar{x}$	Min	Max
V1	23	14.89	11.78	22.57		24	14.77	12.60	22.48
V2	23	14.58	11.69	36.24		24	14.15	12.27	25.98
V3	21	14.11	12.72	24.97		22	14.26	11.31	28.50
B1	23	15.10	12.87	22.88		24	14.72	11.13	21.12
B2	23	15.42	12.02	18.46		21	15.11	13.21	22.67
B3	21	15.08	10.75	38.84		22	15.00	9.82	17.31
N1	20	14.51	12.03	18.95		22	14.39	11.42	18.74
N2	21	14.68	12.18	16.71		22	14.78	11.74	18.47
N3	21	14.34	12.21	15.97		22	14.77	12.76	17.79

Tab. 7: Vollblutviskosität bei Hk 45% in mPa s bei Schergeschwindigkeit 2.4 1/s: Angabe der Fallzahl n, des Medians $\bar{x}$, des Minimums innerhalb einer Boxlänge unter der 25-er Perzentile (Min) und des Maximums innerhalb einer Boxlänge über der 75-er Perzentile (Max) getrennt nach den Präparaten Diane-35^R (D) und Microgynon^R (M) zu den einzelnen Meßzeitpunkten (vgl. S. 26).

	D					M			
	n	$\bar{x}$	Min	Max		n	$\bar{x}$	Min	Max
V1	23	4.94	4.35	6.23		24	4.94	4.56	6.02
V2	23	4.98	4.43	6.53		24	4.80	4.41	5.71
V3	21	4.91	4.40	6.65		22	4.83	4.17	6.15
B1	23	4.93	4.57	6.77		24	4.88	4.25	5.68
B2	23	5.02	4.41	5.76		21	4.93	4.58	5.58
B3	21	4.92	4.08	7.68		22	4.84	3.85	5.05
N1	20	4.83	4.40	5.44		22	4.73	4.46	6.14
N2	21	4.85	4.41	5.51		22	4.82	4.49	5.10
N3	21	4.69	4.38	5.23		22	4.80	4.32	5.18

Tab. 8: Vollblutviskosität bei Hk 45% in mPa s bei Schergeschwindigkeit 94.5 1/s: Angabe der Fallzahl n, des Medians $\bar{x}$, des Minimums innerhalb einer Boxlänge unter der 25-er Perzentile (Min) und des Maximums innerhalb einer Boxlänge über der 75-er Perzentile (Max) getrennt nach den Präparaten Diane-35^R (D) und Microgynon^R (M) zu den einzelnen Meßzeitpunkten (vgl. S. 26).

	D					M			
	n	$\bar{x}$	Min	Max		n	$\bar{x}$	Min	Max
V1	23	1.19	1.08	1.30		24	1.20	1.14	1.24
V2	23	1.17	1.06	1.27		24	1.17	1.10	1.32
V3	21	1.17	1.10	1.31		22	1.16	1.08	1.21
B1	23	1.17	1.10	1.29		24	1.18	1.12	1.30
B2	23	1.19	1.10	1.28		22	1.19	1.13	1.29
B3	21	1.17	1.07	1.27		22	1.20	1.11	1.36
N1	20	1.17	1.08	1.25		22	1.19	1.10	1.29
N2	21	1.16	1.09	1.25		22	1.18	1.08	1.30
N3	21	1.17	1.10	1.23		22	1.18	1.06	1.28

Tab. 9: Plasmaviskosität in mPa s: Angabe der Fallzahl n, des Medians $\bar{x}$, des Minimums innerhalb einer Boxlänge unter der 25-er Perzentile (Min) und des Maximums innerhalb einer Boxlänge über der 75-er Perzentile (Max) getrennt nach den Präparaten Diane-35^R (D) und Microgynon^R (M) zu den einzelnen Meßzeitpunkten (vgl. S. 26).

	D				M			
	n	$\bar{x}$	Min	Max	n	$\bar{x}$	Min	Max
V1	23	174.0	137.0	325.0	24	194.5	124.0	265.0
V2	23	179.0	132.0	293.0	24	183.0	133.0	251.0
V3	21	191.0	116.0	274.0	22	195.5	160.0	267.0
B1	23	208.0	96.0	359.0	24	217.0	109.0	302.0
B2	23	212.0	161.0	329.0	22	233.5	201.0	360.0
B3	21	232.0	172.0	319.0	20	247.0	195.0	426.0
N1	19	198.0	138.0	387.0	22	219.5	163.0	358.0
N2	21	207.0	152.0	294.0	22	231.5	134.0	413.0
N3	21	193.0	147.0	282.0	22	217.5	175.0	316.0

Tab. 10: Fibrinogen in mg%: Angabe der Fallzahl n, des Medians $\bar{x}$, des Minimums innerhalb einer Boxlänge unter der 25-er Perzentile (Min) und des Maximums innerhalb einer Boxlänge über der 75-er Perzentile (Max) getrennt nach den Präparaten Diane-35^R (D) und Microgynon^R (M) zu den einzelnen Meßzeitpunkten (vgl. S. 26).

	D				M			
	n	$\bar{x}$	Min	Max	n	$\bar{x}$	Min	Max
V1	23	26.3	23.5	28.8	24	25.6	22.5	28.7
V2	23	26.1	22.2	29.4	24	25.5	22.6	29.7
V3	20	25.2	23.5	30.0	22	25.1	21.6	29.3
B1	23	25.5	22.8	29.5	24	25.2	21.1	29.8
B2	23	24.9	22.0	29.7	22	25.8	20.9	29.5
B3	21	25.8	23.5	29.1	22	25.8	21.1	28.6
N1	20	25.6	22.1	29.0	22	25.8	22.2	29.1
N2	21	25.1	21.6	30.0	21	26.0	22.4	29.0
N3	21	24.7	22.0	29.8	22	25.5	22.7	28.8

Tab. 11: Kolloidosmotischer Druck in mmHg: Angabe der Fallzahl n, des Medians $\bar{x}$, des Minimums innerhalb einer Boxlänge unter der 25-er Perzentile (Min) und des Maximums innerhalb einer Boxlänge über der 75-er Perzentile (Max) getrennt nach den Präparaten Diane-35^R (D) und Microgynon^R (M) zu den einzelnen Meßzeitpunkten (vgl. S. 26).

	D					M			
	n	$\bar{x}$	Min	Max		n	$\bar{x}$	Min	Max
V1	23	0.73	0.41	0.88		24	0.77	0.48	0.88
V2	23	0.80	0.46	0.91		24	0.82	0.51	0.92
V3	21	0.78	0.39	0.92		22	0.81	0.55	0.98
B1	23	0.77	0.62	0.87		24	0.76	0.45	0.90
B2	23	0.80	0.58	0.87		21	0.80	0.54	0.90
B3	21	0.82	0.61	0.93		22	0.80	0.51	0.93
N1	20	0.82	0.57	0.91		22	0.80	0.47	0.93
N2	20	0.81	0.69	0.88		22	0.80	0.63	0.92
N3	21	0.75	0.41	0.89		22	0.79	0.36	0.88

Tab. 12: Erythrozyten-Flexibilität (ohne Benennung): Angabe der Fallzahl n, des Medians $\bar{x}$, des Minimums innerhalb einer Boxlänge unter der 25-er Perzentile (Min) und des Maximums innerhalb einer Boxlänge über der 75-er Perzentile (Max) getrennt nach den Präparaten Diane-35^R (D) und Microgynon^R (M) zu den einzelnen Meßzeitpunkten (vgl. S. 26).

Der mittels Kovarianzanalyse durchgeführte Querschnittsvergleich brachte folgende Ergebnisse, die in den Tabellen 13 und 14 zusammengefaßt sind.

Im 1. Behandlungszyklus ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Präparaten feststellen. Im 3. Behandlungszyklus waren die Vollblutviskosität bei niedriger und mittlerer Schergeschwindigkeit, die Plasmaviskosität und der Fibrinogenspiegel unter Microgynon^R signifikant erhöht (Tab. 13), ebenso im 6. Behandlungszyklus die Plasmaviskosität. Nur die Hämatokrit-standardisierte Vollblutviskosität hatte bei hoher Schergeschwindigkeit unter Microgynon^R signifikant abgenommen. Im 3. Nachbeobachtungszyklus zeigte sich eine erhöhte Vollblutviskosität unter Microgynon^R bei niedriger Schergeschwindigkeit. Ansonsten unterschieden sich die Werte zwischen den beiden Präparaten nicht signifikant (Tab. 14).

	V3		B 1		M		B 2		M	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
HK	39.9	3.1	39.6	0.5	40.0	0.5	38.7	0.5	39.7	0.5
VB η 0.7	18.9	4.0	20.0	0.9	20.9	0.9	17.8	0.8	20.6	0.8
VB η 2.4	11.0	1.8	11.4	0.4	11.7	0.4	10.5	0.4	11.6	0.4
VB η 94.5	4.1	0.3	4.2	0.07	4.2	0.07	4.1	0.06	4.2	0.06
VB η (HK 45%) 0.7	27.6	7.8	28.9	1.1	29.2	1.1	27.7	1.2	30.3	1.2
VB η (HK 45%) 2.4	14.9	3.0	15.6	0.5	15.4	0.4	15.1	0.4	15.6	0.4
VB η (HK 45%) 94.5	4.9	0.5	5.0	0.07	4.9	0.07	5.0	0.07	5.0	0.07
P η	1.17	0.04	1.17	0.01	1.19	0.01	1.17	0.008	1.19	0.008
EF	0.76	0.12	0.76	0.02	0.76	0.02	0.78	0.02	0.76	0.02
Fibr.	197.3	35.4	219.3	9.9	218.0	9.8	213.7	8.21	244.1	8.2
koll. D	25.7	1.9	25.8	0.3	25.8	0.3	25.1	0.3	25.8	0.3

Tab. 13: Querschnittvergleich (Kovarianzanalyse): Dargestellt sind für Behandlungszyklus 1 und 3 die auf den 3. Vorwert adjustierten Mittelwerte $\bar{x}$, die Standardabweichungen der Mittelwerte s und die entsprechenden Signifikanzangaben (+ = $p \leq 0.05$; - = $p > 0.05$) für die Präparate Diane-35^R (D) und Microgynon^R (M) (vgl. auch Verzeichnis der Abkürzungen S. 95).

	V3		B 3		M		N3		M	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Hk	39.9	3.1	39.0	0.7	40.7	0.7	-	-	40.9	0.4
VB η 0.7	18.9	4.0	19.9	0.9	20.7	0.8	-	-	20.9	0.7
VB η 2.4	11.0	1.8	11.2	0.4	11.5	0.4	-	-	11.8	0.3
VB η 94.5	4.1	0.3	4.1	0.07	4.1	0.07	-	-	4.2	0.04
VB η (Hk 45%) 0.7	27.6	7.8	33.5	2.6	27.5	2.5	-	-	27.7	0.8
VB η (Hk 45%) 2.4	14.9	3.0	17.1	1.1	14.4	1.0	-	-	14.7	0.3
VB η (Hk 45%) 94.5	4.9	0.5	5.1	0.1	4.7	0.1	+	+	4.8	0.05
P η	1.17	0.04	1.17	0.01	1.20	0.01	+	+	1.18	0.009
EF	0.76	0.12	0.80	0.02	0.78	0.02	-	-	0.74	0.02
Fibr.	197.3	35.4	238.6	11.9	267.4	11.9	-	-	226.4	7.8
Koll. D	25.7	1.9	25.8	0.3	26.0	0.2	-	-	26.0	0.3

Tab. 14: Querschnittvergleich (Kovarianzanalyse): Dargestellt sind für Behandlungszyklus 6 und Nachbeobachtungszyklus 3 die auf den 3. Vorwert adjustierten Mittelwerte $\bar{x}$, die Standardabweichungen der Mittelwerte s und die entsprechenden Signifikanzangaben (+ = $p \leq 0.05$; - = $p > 0.05$) für die Präparate Diane-35^R (D) und Microgynon^R (M) (vgl. auch Verzeichnis der Abkürzungen S. 95).

Der Verlauf derjenigen Parameter bei denen sich signifikante Unterschiede ergaben, wird in den folgenden Abbildungen 5 - 8 graphisch dargestellt. Aufgezeichnet sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung zu den einzelnen Meßzeitpunkten für die beiden Behandlungsgruppen. Meßzeitpunkte mit signifikanten Unterschieden sind gekennzeichnet (↑).

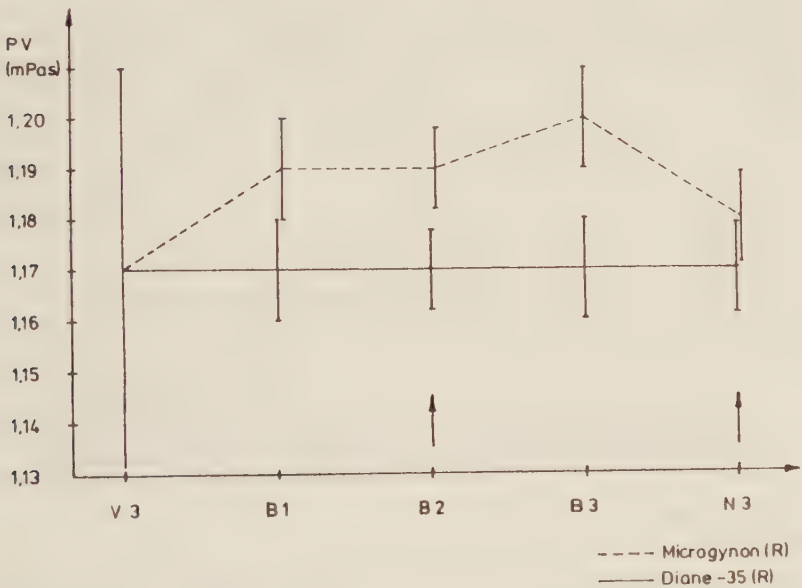


Abb. 5: Plasmaviskosität in mPa s: Mittelwert und Standardabweichung zu den verschiedenen Meßzeitpunkten für die Präparate Microgynon^R und Diane-35^R. Signifikante Unterschiede zwischen den Präparaten sind mit ↑ gekennzeichnet.

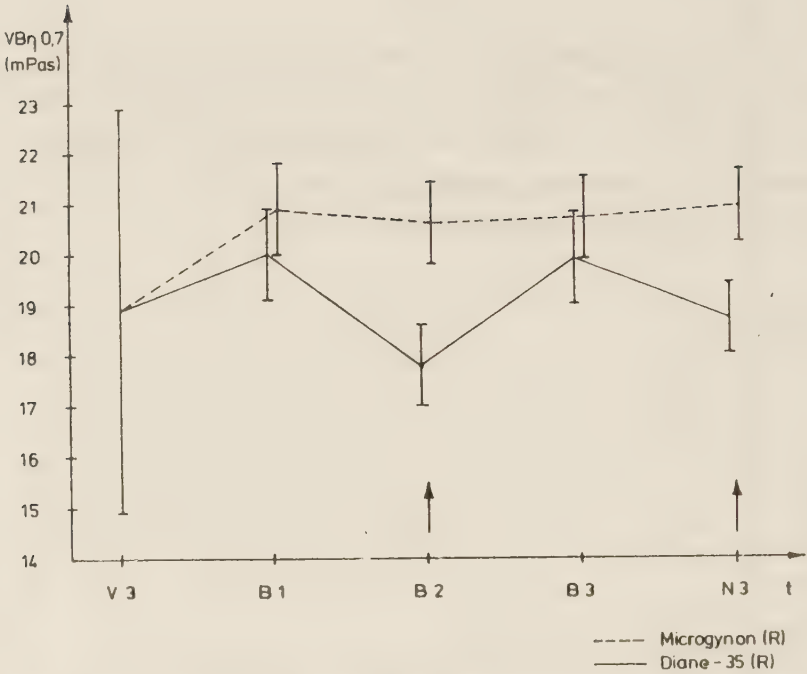


Abb. 6: Vollblutviskosität in mPa s bei Schergeschwindigkeit 0.7 1/s getrennt nach Präparaten Diane-35^R und Microgynon^R zu den einzelnen Meßzeitpunkten. Signifikante Unterschiede zwischen den Präparaten sind mit ↑ gekennzeichnet.

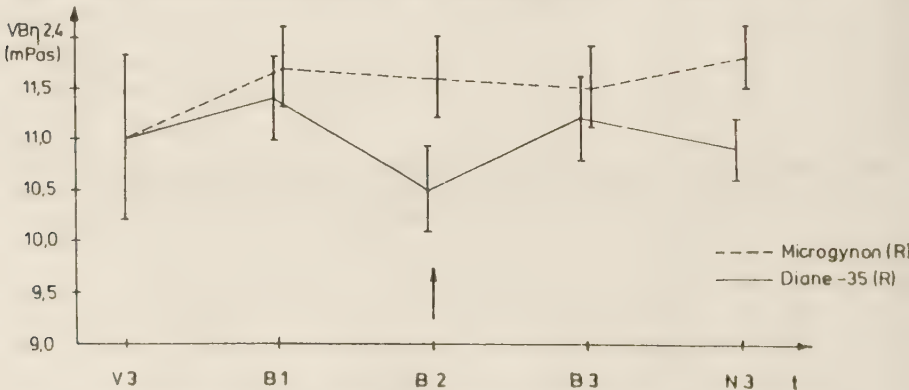


Abb. 7: Vollblutviskosität in mPa s bei Schergeschwindigkeit 2.4 1/s getrennt nach Präparaten Diane-35^R und Microgynon^R zu den einzelnen Meßzeitpunkten. Signifikante Unterschiede zwischen den Präparaten sind mit ↑ gekennzeichnet.

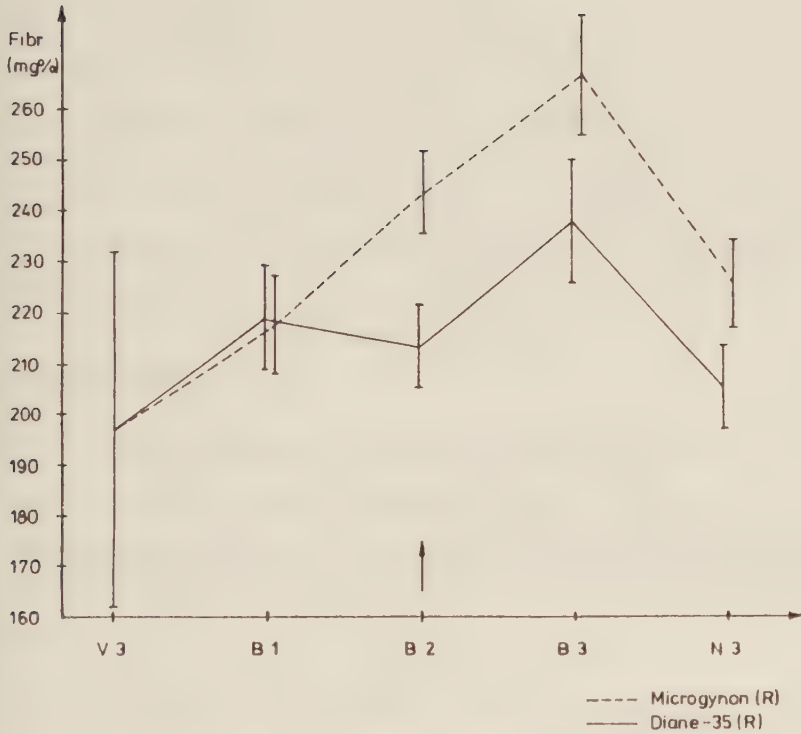


Abb. 8: Fibrinogen in mg%: Mittelwert und Standardabweichung zu den verschiedenen Meßzeitpunkten getrennt nach Präparaten Microgynon^R und Diane-35^R. Signifikante Unterschiede zwischen den Präparaten sind mit ↑ gekennzeichnet.

Als Beispiel für einen Parameter ohne signifikanten Unterschied im Querschnittsvergleich wird in Abbildung 9 die Vollblutviskosität bei Hämatokrit 45% und der Schergeschwindigkeit 2.4 1/s aufgezeichnet.

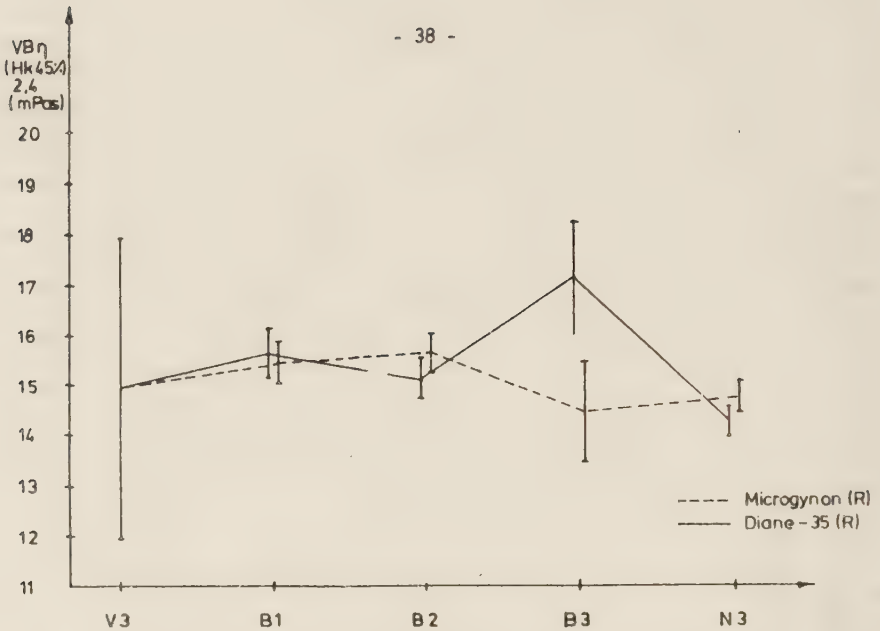


Abb. 9: Vollblutviskosität bei Hämatokrit 45% in mPa s bei der Schergeschwindigkeit 2,4 1/s getrennt nach Präparaten Diane-35^R und Microgynon^R zu den einzelnen Meßzeitpunkten.

Die Tabellen 15 und 16 zeigen die Ergebnisse des Längsschnittvergleichs des 3. Vorbehandlungswertes mit den Werten unter Behandlung sowie dem 3. Nachbeobachtungswert. Die Gruppen wurden getrennt untersucht.

Unter Diane-35^R zeigte sich eine signifikante Abnahme der Vollblutviskosität bei hoher Schergeschwindigkeit im 3. Behandlungszyklus, eine signifikante Zunahme der Erythrozyten-Flexibilität im 6. Behandlungszyklus und ein Anstieg der Fibrinogenwerte, der im 6. Behandlungszyklus das Signifikanzniveau erreichte. Ansonsten konnten keine signifikanten Veränderungen der Blutfluidität beobachtet werden.

Bei Einnahme von Microgynon^R trat ein signifikanter Anstieg der Vollblutviskosität bei niedriger (1., 3., 6. Behandlungswert) und mittlerer (1., 6. Behandlungswert) Schergeschwindigkeit auf. Außerdem zeigte sich ein vorübergehender Anstieg der Hämatokrit-standardisierten Vollblutviskosität bei niedriger und mittlerer Schergeschwindigkeit im 3. Behandlungszyklus. Des weiteren waren die Plasmaviskositäts- und Fibrinogenwerte während der gesamten Behandlungsphase signifikant erhöht, das Fibrinogen sowie die native Vollblutviskosität bei allen Schergeschwindigkeiten auch noch im 3. Nachbeobachtungszyklus.

Zur Prüfung eines Zusammenhangs zwischen Blutdruckverhalten und Gewichtsverhalten (unveröffentlichte Ergebnisse) sowie Fibrinogenspiegeländerung und rheologischen Parametern wurde eine Korrelationsrechnung durchgeführt. Es ergaben sich folgende Korrelationskoeffizienzen:

Plasmaviskosität - systolischer Blutdruck - 0.2254,

Plasmaviskosität - diastolischer Blutdruck - 0.2958,

Vollblutviskosität (0.7 1/s) - systolischer Blutdruck - 0.1994,

Vollblutviskosität (0.7 1/s) - diastolischer Blutdruck - 0.1541,

Plasmaviskositätsänderung - Gewichtsänderung - 0.2318,

Plasmaviskositätsänderung - Fibrinogenspiegeländerung - 0.4743.

Statistische Signifikanz erreicht nur die Korrelation zwischen

Plasmaviskositätsänderung und Fibrinogenspiegeländerung.

J	V 3 - B 1		V 3 - B 2		V 3 - B 3		V 3 - N 3	
	$\bar{x}$	$\bar{R}$	$\bar{x}$	$\bar{R}$	$\bar{x}$	$\bar{R}$	$\bar{x}$	$\bar{R}$
Hk	1.0	- 8.0 ; 5.0	- 1.0	- 5.0 ; 7.0	- 1.0	- 5.0 ; 13.0	- 0.0	- 9.0 ; 2.0
VB η 0.7	-0.6	-11.4 ; 8.1	- 1.4	- 9.0 ; 8.0	- 0.8	-12.7 ; 10.3	- 0.4	- 6.9 ; 5.0
VB η 2.4	-0.4	- 5.0 ; 4.0	- 0.7	- 3.4 ; 3.2	- 0.3	- 6.0 ; 4.6	- 0.4	- 3.3 ; 2.5
VB η 94.5	-0.04	- 0.8 ; 0.7	- 0.1	- 0.7 ; 0.6	- 0.06	- 1.0 ; 0.8	- 0.04	- 0.28 ; 0.34
VB η (Hk 45%) 0.7	-0.8	-10.3 ; 10.8	- 2.8	- 7.6 ; 22.8	- 3.0	-65.8 ; 23.3	- 0.8	- 6.8 ; 29.5
VB η (Hk 45%) 2.4	-0.4	- 4.0 ; 3.6	- 0.5	- 3.4 ; 8.6	- 1.0	-25.7 ; 10.3	- 0.3	- 2.5 ; 12.6
VB η (Hk 45%) 94.5	-0.1	- 0.5 ; 0.9	- 0.1	- 0.7 ; 1.6	- 0.05	- 3.3 ; 1.7	- 0.03	- 0.42 ; 2.2
P η	-0.01	-0.08 ; 0.21	- 0.01	-0.09 ; 0.11	- 0.00	-0.09 ; 0.14	- 0.00	- 0.07 ; 0.11
EF	0.00	- 0.5 ; 0.2	- 0.04	- 0.4 ; 0.2	- 0.06	- 0.3 ; 0.2	- 0.02	- 0.4 ; 0.2
Fibr.	-17.0	-135.0 ; 73.0	- 20.0	-105.0 ; 60.0	- 34.0	-143.0 ; 20.0	- 13	-70.0 ; 54.0
Koll. D	-0.3	- 2.5 ; 2.4	- 0.5	- 1.6 ; 3.7	- 0.4	- 1.5 ; 2.2	- 0.5	- 2.0 ; 2.7

Tab. 15: Längsschnittvergleich (Wilcoxon 1-Stichprobentest): Dargestellt sind jeweils Medianwert $\bar{x}$ und Spannweite $\bar{R}$ für die Differenzen V3-Zyklus i bei Behandlung mit Diane-35^R (i = B1, B2, B3, N3) und die entsprechenden Signifikanz ($+ = p \leq 0.05$; $- = p > 0.05$) (vgl. auch Verzeichnis der Abkürzungen S. 95).

M	$\bar{x}$	V 3 - B 1 R	$\bar{x}$	V 3 - B 2 R	$\bar{x}$	V 3 - B 3 R	$\bar{x}$	V 3 - N 3 R
Hk	0.0	- 4.0 ; 4.0	-	- 5.0 ; 7.0	-	- 11.0 ; 3.0	-	- 7.0 ; 4.0
VB η 0.7	-2.8	-10.9 ; 11.6	+	- 9.5 ; 8.1	+	-10.7 ; 3.2	+	-11.8 ; 5.8
VB η 2.4	-1.0	- 4.7 ; 5.7	+	- 3.9 ; 4.0	-	- 4.0 ; 1.6	+	- 4.8 ; 2.6
VB η 94.5	-0.1	- 0.7 ; 0.6	-	- 0.6 ; 0.6	-	- 0.6 ; 0.4	-	- 0.6 ; 0.4
VB η (Hk 45%) 0.7	-2.1	-20.6 ; 27.3	-	-22.0 ; 4.8	+	-12.1 ; 10.1	-	-11.8 ; 5.0
VB η (Hk 45%) 2.4	-1.2	- 9.9 ; 11.7	-	- 7.7 ; 2.4	+	- 4.9 ; 4.7	-	- 3.9 ; 2.2
VB η (Hk 45%) 94.5	-0.05	- 1.5 ; 0.9	-	- 1.2 ; 0.5	-	- 0.9 ; 0.9	-	- 0.64 ; 0.43
P η	-0.03	-0.14 ; 0.03	+	-0.12 ; 0.04	+	- 0.2 ; 0.06	+	- 0.01
EF	0.03	-0.35 ; 0.47	-	-0.32 ; 0.32	-	-0.36 ; 0.29	-	-0.15 ; 0.1
Fibr.	-17.0	-93.0 ; 56.0	+	-162.0 ; 16.0	+	-217.0 ; -11.0	+	-0.29 ; 0.45
Koll. D	-0.1	- 4.0 ; 2.5	-	- 1.8 ; 2.4	-	- 2.4 ; 2.1	-	-156.0 ; 29.0
								- 3.1 ; 2.4

Tab. 16: Längsschnittvergleich (Wilcoxon 1-Stichprobentest): Dargestellt sind jeweils Medianwert $\bar{x}$ und Spannweite R für die Differenzen V3-Zyklus i bei Behandlung mit Microgynon^R (i = B1, B2, B3, N3) und die entsprechenden Signifikanz (+ = $p \leq 0.05$; - = $p > 0.05$) (vgl. auch Verzeichnis der Abkürzungen S. 95).

4. Diskussion

4.1. Grundlegende Literaturdaten

4.1.1. Risiko kardiovaskulärer und thromboembolischer Komplikationen unter oralen Kontrazeptiva.

Eine Reihe von Studien untersuchte die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen Hormonmedikation und Herzinfarktinzidenz bzw. -mortalität sowie kardiovaskulären Erkrankungen insgesamt bei Frauen. Fallkontrollstudien (retrospektive Untersuchungen, bei denen eine Gruppe Erkrankter mit einer passenden Gruppe Nicht-Erkrankter verglichen wird) kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während PETTITI (138) kein erhöhtes Risiko nachweisen konnte, berichten andere Untersucher über ein relatives Risiko zwischen 2.8 und 14 für das Auftreten eines Myokardinfarkts unter Ovulationshemmern bei ansonsten gesunden Frauen (87,117,157,158). Ähnlich stellt sich die Situation bei den Kohortenstudien (prospektive Längsschnittuntersuchungen, bei denen eine Gruppe einem Agens exponierter Personen und eine Gruppe nicht exponierter Personen bis zum Auftreten eines bestimmten Krankheitsereignisses beobachtet werden) dar. In der Untersuchung von PORTER (141,142) trat bei einer Beobachtungsdauer von 37807 Frauenjahren unter Kontrazeptiva-Einnahme im fraglichen Kollektiv kein Herzinfarkt auf. In der Studie des Royal College of General Practitioners erreichte das relative Risiko für Herzinfarkttodesfälle unter Ovulationshemmern nicht das Signifikanzniveau (147). Wurden in die Auswertung ischämische Herzerkrankungen allgemein einbezogen, konnten das Royal College of General Practitioners (147,148) und die Oxford Family Planning Association (176) einen signifikanten Anstieg des relativen Risikos berichten. Das Risiko stieg nicht mit zunehmender Einnahmedauer (148). Möglicherweise persistierte aber ein erhöhtes Risiko nach Langzeiteinnahme (mehr als 5 Jahre) oraler Kontrazeptiva

über einen noch nicht genau bestimmaren Zeitraum (158). Auch dies blieb jedoch nicht unwidersprochen (157). Wie bereits JAIN (86) anhand der bis 1977 vorliegenden Daten feststellte, ist das Herzinfarktrisiko unter Ovulationshemmern fast ausschließlich ein Problem, das Raucherinnen über 40 Jahre betrifft. Aus seinem Zahlenmaterial läßt sich entnehmen, daß die Häufigkeit von Herzinfarktodesfällen pro 100000 Frauen pro Jahr in der Gruppe der 40 - 44 jährigen bei Nichtraucherinnen 7.4 ohne, und 10.7 mit Ovulationshemmereinnahme beträgt. Bei Raucherinnen sind die entsprechenden Zahlen 15.9 ohne, bzw. 62.0 mit Ovulationshemmereinnahme. Für nichtrauchende 30 - 39 jährigen Frauen liegt der Wert bei 1.8. Später veröffentlichte Studien berichten über ähnliche Ergebnisse (148,151,157). Bezüglich der Frage der Wirkstoffabhängigkeit arterieller Gefäßerkrankungen fanden KAY (95) und MEADE (124,125) eine positive Korrelation mit dem Gestagengehalt der Präparate. Hinweise auf einen Einfluß der Östrogendosis auf die kardiovaskuläre Inzidenz sind widersprüchlich (116,124). Wie neuere Studien ergeben haben, spielen möglicherweise beim Herzinfarkt unter Ovulationshemmern thrombotische (46) oder vasospastische (89) Verschlüsse eine nicht unbedeutende Rolle. Betrachtet man die geringen Fallzahlen in Zusammenhang mit der Tendenz zur Verordnung niedrig dosierter Präparate in den vergangenen Jahren, so ist es schwierig über die Herzinfarktinzidenz eine sichere Aussage zu machen (88). Auf verschiedene Mortalitätsstatistiken hatte die Verbreitung oraler Kontrazeptiva seit 1960 keinen Einfluß im Sinne einer ansteigenden kardiovaskulären Mortalität (33,171). VESSEY und MANN schrieben 1985 zur Studie von DETERING (33), sie würden die Meinung teilen, daß die bisherigen Schätzungen der kardiovaskulären Mortalität auf jetzt bereits überholten Studien beruhten und für die derzeitige Präparategeneration zu hoch gegriffen seien (178).

Die verschiedenen Erkrankungen, die unter dem Oberbegriff Schlaganfall zusammengefaßt werden, stehen ebenfalls unter dem Verdacht, bei Anwendung von Ovulationshemmern gehäuft aufzutreten. Eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Untersuchungen wird jedoch durch die Anwendung verschiedener diagnostischer Kriterien erschwert. Es gibt praktisch kein Ergebnis, das unwidersprochen blieb. Fallkontrollstudien berichteten, daß teilweise ein signifikanter Zusammenhang cerebraler Gefäßverschlüsse unter Ovulationshemmern (unter Ausschluß von Vorerkrankungen als Risikofaktoren) gefunden (27,83,173) wurde, teilweise nicht (138). Bei der Untersuchung hämorrhagischer Insulte ergaben sich ebenfalls sowohl Hinweise auf ein leicht erhöhtes relatives Risiko (27) wie auch auf nicht erhöhtes relatives Risiko (138). Überraschenderweise wurde auch ein signifikant gehäuftes Auftreten von Subarachnoidalblutungen unter oralen Kontrazeptiva beschrieben (136,138), ein Effekt, der die Ovulationshemmereinnahme möglicherweise überdauert (136,138). Keine Signifikanz erreichten die Zahlen für Subarachnoidalblutungen in anderen Studien (85,168). Die großen englischen Kohortenstudien des Royal College of General Practitioners (RCGP) und der Oxford Family Planning Association beschrieben einen Anstieg cerebrovaskulärer Erkrankungen unter Ovulationshemmern (147,148,176), wobei jedoch die Zahl der Todesfälle insgesamt sehr gering war (z.B. bis 1977 10 pro 91880 Frauenjahre bzw. 2 pro 49681 Frauenjahre). In der RCGP Studie machten einen Großteil der cerebralen Gefäßprozesse Subarachnoidalblutungen aus (147,148). Die Oxford Family Planning Association konnte kein erhöhtes Risiko für Subarachnoidalblutungen nachweisen (177). In der von PORTER dargestellten Studie über die Group Health Cooperative of Puget Sound fand sich kein Zusammenhang von Ovulationshemmereinnahme mit thromboembolischen oder hämorrhagischen cerebralen Gefäßerkrankungen (141,142). Eine kritische Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse gibt die Arbeit von REALINI (143).

Bezüglich der Wirkstoffabhängigkeit cerebrovaskulärer Erkrankungen gibt es Hinweise auf eine Abhängigkeit von der Gestagensdosierung (94,124,125). Die Östrogendosierung scheint keine Rolle zu spielen (26). Möglicherweise hat Rauchen im Zusammenhang mit Ovulationshemmereinnahme einen risikosteigernden Effekt bei cerebrovaskulären Erkrankungen (26,27,138,148). Auch diese Feststellung wurde jedoch in Frage gestellt (127,166).

Fallkontrollstudien brachten seit Ende der 60-er Jahre wichtige Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen venösen thromboembolischen Erkrankungen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) und der Anwendung von Ovulationshemmern. Faßt man ihre Ergebnisse zusammen, so reichen die Angaben für das relative Risiko idiopathischer Erkrankungen von 4.1 bis 11.0 (10,83,113,137,138,153,154, 165,173,174). Die Fragestellung wurde in der Folge auch in einige Kohortenstudien miteinbezogen. Eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Ovulationshemmereinnahme und idiopathischer tiefer Venenthrombose ergab sich in der Studie des Royal College of General Practitioners (94,148) sowie in der Studie der Oxford Family Planning Association (175). Über ähnliche Ergebnisse berichtete PORTER (141,142). Allerdings konnten einige, vom Umfang her jedoch eher kleinere Studien, einen Zusammenhang nicht nachweisen (67,112). Die Diagnose wurde jeweils klinisch gestellt, woraus sich einer der Hauptkritikpunkte ergibt, da dieses Vorgehen mit einer gewissen Fehlerquote behaftet ist (69,143). Dem ist entgegenzuhalten, daß ALKJAERSIG in fibrinogenchromatographischen Untersuchungen das relative Risiko den Ergebnissen der epidemiologischen Studien in etwa entsprechend fand (5). Einen kritischen Überblick über die bisherigen Untersuchungen und deren Mängel gibt die Arbeit von REALINI (143), wobei als Fazit insgesamt ein positiver Zusammenhang zwischen idiopathischen venösen Thromboembolieerkrankungen und Kontrazeptivaeinnahme

bestätigt wird. Bezüglich der Wirkstoff- und Dosisabhängigkeit der genannten Nebenwirkungen konnte eine positive Korrelation zwischen Thromboseinzidenz und Östrogengehalt der Präparate gezeigt werden (11,84). Auch diese Ergebnisse wurden jedoch in der Folgezeit in Frage gestellt (96). Hinweise auf einen Zusammenhang tiefer Venenthrombosen mit Zigarettenrauchen, mit oder ohne Kontrazeptivaeinnahme, sind sehr widersprüchlich (127). Die Studien sprechen insgesamt eher gegen die Existenz eines derartigen Zusammenhangs (166).

4.1.2. Risikofaktoren vaskulärer Erkrankungen unter Ovulationshemmern

Als erster beschrieb WOODS (183) das Auftreten eines Hypertonus im Zusammenhang mit der Anwendung oraler Kontrazeptiva. Weitere Berichte bestätigten das Auftreten erhöhter Blutdruckwerte (65,121,122,146), wobei sich die Veränderung nach Absetzen der Ovulationshemmer als reversibel erwies (65). In der Studie des Royal College of General Practitioners konnte eine positive Korrelation zwischen dem Gestagengehalt der Präparate und der Hypertonieinzidenz gezeigt werden (146). Einen Überblick über den bisherigen Erkenntnisstand gibt die Arbeit von CONNELL (28). Ursächlich wird einer der Gründe des Blutdruckanstiegs im Renin-Angiotensin-System vermutet (36). Hierin könnte auch ein Grund für rheologische Veränderungen liegen (siehe 4.1.3.).

Wegen ihres möglichen Zusammenhangs mit arteriellen Gefäßkrankheiten (71) sind Veränderungen der Blutfettwerte unter hormonaler Kontrazeption eingehend untersucht worden. Zusammenfassend ist zu sagen, daß erhöhte Triglyceridwerte häufig berichtet wurden (79,80,97,181,184), während die Angaben für die Werte von Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin in Abhängigkeit von der jeweiligen Präparatezusammensetzung schwanken (79,80,181, Übersicht 66). HDL-Cholesterin ist bei Verwendung östrogenbetonter Präparate erhöht

(12,97,180), bei der Einnahme gestagenbetonter Präparate vermindert (12,92,126,180). Bezüglich des Verhaltens von LDL-Cholesterin wurde sowohl unter gestagenbetonten Präparaten (180) als auch unter östrogenbetonten Präparaten (97) ein Anstieg berichtet. Die Erhöhung der Werte für Triglyceride (97,100,126,181) sowie für VLDL und HDL scheinen ebenfalls östrogenabhängig zu sein (97). Präparateunabhängig stellt sich der Anstieg der LDL-Werte dar (97). Anzumerken sei noch, daß körperliches Training sowohl rheologische Parameter verbessert (60) als auch den HDL-Cholesterinwert steigert (43) und die Triglyceridwerte (unter fortgesetzter hormonaler Kontrazeption) senkt (126).

Unter Ovulationshemmern wurde eine Verschlechterung der oralen Glukosetoleranz, als möglicherweise östrogenabhängiges Phänomen (185), und eine gesteigerte Plasmainsulinreaktion festgestellt (185). Eine Übersicht über den Einfluß von Hormonpräparaten auf den Kohlenhydratstoffwechsel gibt die Arbeit von SPELLACY (162). Da rheologische Störungen mit dem Grad der Stoffwechselentgleisung korrelieren (siehe 4.1.3.), sind die beschriebenen geringgradigen Veränderungen im Bezug auf rheologische Auswirkungen zu vernachlässigen.

Eine Darstellung der bisher beschriebenen Veränderungen im Gerinnungssystem würde über den Rahmen dieser Arbeit weit hinausgehen. Eine kritische Darstellung des derzeitigen Erkenntnisstandes, verbunden mit der Einschränkung, daß von den in vitro gemessenen Gerinnungsparametern nicht auf die Thrombosegefahr in vivo geschlossen werden kann, geben die Übersichtsarbeiten von MAMMEN (114) und NOTELOVITZ (131). Fibrinogen spielt als viskositätssteigerndes Makroprotein auch in rheologischer Hinsicht eine Rolle. In verschiedenen Studien wurde eine Erhöhung des Fibrinogenspiegels unter Ovulationshemmereinnahme beschrieben (121,122), was einen Hinweis auf eine Viskositätssteigerung unter Hormontherapie

darstellen könnte. Der Anstieg des Fibrinogenspiegels ist sowohl östrogen- als auch gestagenabhängig, wobei jedoch möglicherweise östrogenwirksame Metaboliten verschiedener Gestagene eine Rolle spielen (122). Bei den Frauen unter fortgesetzter Kontrazeptivaeinnahme das Rauchen, so sinkt erwartungsgemäß (siehe auch 62) der Fibrinogenspiegel (72).

Unter der Therapie mit Ovulationshemmern wurden Veränderungen der Plasmaproteinkonzentrationen beschrieben, die den für Schwangerschaft typischen Werten ähneln. Gesamtprotein- und Albuminspiegel sinken leicht ab, die relativen Konzentrationen von Alpha-1-, Alpha-2- und Beta-Globulin sind erhöht. Die Gamma-Globuline bleiben unbeeinflusst. Die Werte für Transcortin und Thyroxin-bindendes Globulin steigen an. Die beschriebenen Veränderungen haben insgesamt keinen Krankheitswert (Übersicht 139). Ein Einfluß auf die Blutfluidität ist jedoch denkbar.

4.1.3. Rheologie bei kardiovaskulären und thromboembolischen Erkrankungen sowie bei deren Risikofaktoren

Bisher wurden in epidemiologischen Studien spezifisch rheologische Untersuchungen aus technischen Gründen kaum durchgeführt, so daß man hauptsächlich aus einzelnen indirekten Parametern Rückschlüsse auf die rheologischen Verhältnisse ziehen kann. Wie unter 2.2.2. und 2.2.3. bereits ausgeführt, bestimmen der Hämatokrit bzw. der Hämoglobingehalt und das Fibrinogen mit die Vollblutviskosität, letzteres auch die Plasmaviskosität. Da die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) u.a. von der Plasmaviskosität, dem Hämatokrit, der Aggregationstendenz und der Verformbarkeit der Erythrozyten abhängt, können auch pathologische BSG-Werte auf eine gestörte Rheologie hinweisen (51). Bezüglich dieser genannten Parameter (Hämatokrit,

Hämoglobingehalt, Fibrinogen, BSG) liegen Daten vor, die einen Zusammenhang mit dem Risiko für Herz- und Hirninfarkt implizieren. Als erste Untersuchung an einem größeren Kollektiv (5000 Gesunde) kam die Framingham Studie zu dem Ergebnis, daß Frauen mit einem anfänglichen Hämoglobingehalt über 14 g% und Männer, bei denen dieser Wert über 15 g% lag, nach einer Beobachtungsphase von 16 Jahren ein doppelt so hohes Hirninfarktrisiko aufwiesen (92). Unter Einbeziehung von Blutdruck und Rauchgewohnheiten in die Analyse erwies sich der Hämoglobingehalt jedoch nicht mehr als signifikanter Einzelfaktor. Eine andere Studie über den Verlauf von 3 Jahren bei der der Hämatokrit von 18740 Frauen in Beziehung zur kardiovaskulären Mortalität gesetzt wurde, fand diese bei Hämatokritwerten über 46% deutlich erhöht (45). Weitere Untersuchungen kamen zu ähnlichen Ergebnissen (16,17,19,91,161). Mit am interessantesten waren die Resultate des "Puerto Rico Heart Health Program" (161). Hierbei zeigte sich in der Multivarianzanalyse der Daten, daß ein mehr als zweifach erhöhtes, relatives Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei hohem Hämatokrit (> 49%) unabhängig von anderen Faktoren wie Zigarettenrauchen und erhöhten Werten bei Gewicht, Blutdruck und Serumcholesterin bestehen blieb. Bezüglich des Fibrinogens wurde in der "Northwick Park Heart Study" beobachtet, daß bei den kardiovaskulären Todesfällen im Untersuchungszeitraum das initiale Plasmafibrinogen im Vergleich zu den Überlebenden signifikant erhöht war (123). Eine schwedische Studie fand bei der Auswertung durch Univarianzanalyse den Fibrinogenspiegel mit der Inzidenz an Herzinfarkt und Schlaganfall korreliert. In der Multivarianzanalyse der Daten unter Berücksichtigung von systolischem Blutdruck, Rauchen und Serumcholesterinspiegel ergab sich nur noch für den Zusammenhang Fibrinogen-Schlaganfall ein signifikantes Ergebnis (182). Im Rahmen der Framingham Studie erwies sich ein erhöhter Fibrinogenspiegel auch in der Multivarianzanalyse als signifikanter Risikoindikator für kardiovaskuläre

Erkrankungen (93). Im Hinblick auf die BSG ließ sich in der "Stockholm Prospective Study" u.a. ein signifikanter Zusammenhang mit der Herzinfarktinzidenz bei Männern nachweisen (16,17). Es sei auch erwähnt, daß verschiedene prospektive Studien eine Beziehung zwischen Hämatokrit bzw. Hämoglobingehalt und/oder BSG und kardiovaskulären Erkrankungen nicht bestätigt haben (3,4,123,170). Ein Teil der Studien sieht in der Multivarianzanalyse die Hämatokriterhöhung nur als Sekundäreffekt anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren (19,91,92), was jedoch im Bezug auf unsere Fragestellung, ob eine gestörte Rheologie (primär und/oder sekundär) zu kardiovaskulären Krankheiten disponiert, hier nicht Gegenstand der Diskussion sein soll. Weitere Aufschlüsse über diese Frage sind im Rahmen des MONICA-Projekts Augsburg zu erwarten (59).

Verschiedene Studien belegen die Koinzidenz zwischen arterieller Hypertonie und einer erhöhten Plasma- bzw. Vollblutviskosität (24,103,105,135,169). Die Hyperviskosität wird teils auf erhöhte Hämatokritwerte (24,105,169), teils auf einen höheren Fibrinogenspiegel zurückgeführt (24,105,135). Ferner fand sich eine Reduktion der Erythrozyten-Flexibilität (20,135) und eine gesteigerte Erythrozyten-Aggregation (24). Im Zusammenhang mit der bei Ovulationshemmeranwendung vermuteten erhöhten Plasmareninaktivität (36) ist interessant, daß bei essentiellen Hypertonikern mit hohem Reninspiegel eine gesteigerte Blutviskosität, bedingt durch Hämatokrit- und Fibrinogenerhöhung sowie gesteigerte Erythrozyten-Aggregation, gefunden wurde (22,23). Essentielle Hypertonie ohne Reninerhöhung ging mit normaler Blutviskosität einher (22,23). Tierexperimentell konnte durch Hämatokriterhöhung bei Hunden eine Steigerung der Reninsekretion provoziert werden (120). Inwieweit zwischen gestörter Rheologie und Hypertonie eine Ursache-Wirkungsbeziehung besteht, läßt sich nach dem heutigen Stand der Forschung noch nicht festlegen (Übersicht 53).

Anhand von Untersuchungen an Patienten mit Hyperlipoproteinämie Typ IIa, IIb und IV fand sich eine positive Korrelation zwischen Plasmaviskosität und Gesamtlipidspiegel, sowie VLDL und LDL (102). Das gilt auch für die Blutviskosität. Diese ist ferner positiv korreliert mit den VLDL-Cholesterin-Werten und negativ mit HDL-Cholesterin-Spiegel (34). Außerdem wurde eine Reduktion der Erythrozyten-Flexibilität beschrieben (34), die möglicherweise durch einen direkten Einfluß der Lipoproteine verursacht wird (7). Der Anstieg der Vollblut- und Plasmaviskosität wird wohl durch die Erhöhung von Hämatokrit und Fibrinogenspiegel, nicht aber durch die Lipoproteine selbst, hervorgerufen (74,109).

Da beim Diabetes mellitus vaskuläre Erkrankungen gehäuft auftreten und die Anwendung von Ovulationshemmern die Glukosetoleranz verschlechtert (Übersicht 164), zählt eine diabetische Stoffwechsellage zu den relativen Kontraindikationen oraler Kontrazeptiva. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß beim Diabetes mellitus alle ex vivo bestimmbaren rheologischen Parameter pathologisch verändert sind, wobei die Schwere der Störung teilweise mit dem Grad der Stoffwechselentgleisung korreliert (Übersicht 179).

Das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen unter oralen Kontrazeptiva scheint bei RaucherInnen mehr als additiv erhöht (Übersicht 164). In Zusammenhang mit dem Zigarettenrauchen konnten negative Auswirkungen auf die Rheologie beobachtet werden, wobei die verschiedenen Autoren bezüglich des Ausmaßes der Veränderungen zu unterschiedlichen Resultaten gelangten. Beschrieben wurden ein Hämatokritanstieg (62,99), eine Erhöhung der Vollblutviskosität (62,104), eine vermutlich fibrinogeninduzierte Plasmaviskositätssteigerung (62,104) sowie eine

verstärkte Erythrozyten-Aggregation (9,25) und eine Minderung der Erythrozyten-Flexibilität (44,62,130).

Neben den dargestellten primären Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen gehen auch die sekundären (Übergewicht, Streß, Bewegungsarmut) mit einer Verschlechterung rheologischer Parameter einher (60). Auch die manifesten Erkrankungen selbst weisen eine gestörte Rheologie auf (Übersicht 61). Anzumerken ist, daß bei den in unserer Studie untersuchten Frauen die genannten Risikozustände weitestgehend ausgeschlossen wurden.

4.1.4. Rheologie und Atherogenese bzw. Thrombogenese

Es stellt sich die Frage, wie Atherogenese und Rheologie zusammenhängen könnten. Da arteriosklerotische Veränderungen herdförmig auftreten, die Risikofaktoren aber generalisiert wirksam werden, liegt es nahe in den mechanischen Fließbedingungen eine der Ursachen zu suchen. Hohe Scherkräfte im Wandbereich könnten, je nach Richtung, Stärke und Dauer, Ablagerungen begünstigen (106,128,132,133). Ein Grund dafür ist möglicherweise eine erleichterte Moleküldiffusion durch Permeabilitätsänderung der Gefäßwand (132,133). Andererseits wurde auch das Auftreten atheromatöser Veränderungen im niedrigen Schergeschwindigkeitsbereich (18) und bei Stagnation des Blutflusses untersucht (129). Eine Übersicht gibt die Arbeit von CARO (18). Ausgehend von rheologisch einfach meßbaren Parametern ist interessant, daß mit steigendem Hämatokrit sowohl die Thrombozytenadhäsivität am Gefäßendothel (76,172) als auch die Thrombozyten-Aggregation (77,152) zunehmen. Thrombozytenadhäsion und -Aggregation hängen möglicherweise von der Freisetzung von ADP aus zerstörten Erythrozyten ab (76,77). Des weiteren wurde eine gesteigerte Thrombozytenadhärenz mit zunehmender Erythrozytengröße (1) und abnehmender

Erythrozyten-Flexibilität (2) beschrieben. Dem Fibrinogen kommt vermutlich in verschiedener Hinsicht eine Bedeutung zu. Histochemische Untersuchungen zeigten, daß im Beginn atheromatöser Veränderungen die Fibrinogenanhäufung eine wichtige Rolle spielt (159,160) und der Lipoproteinablagerung möglicherweise vorangeht (150). Eine Erhöhung des Fibrinogenspiegels konnte einerseits direkt die Infiltration in die Gefäßwand begünstigen, andererseits über eine Erhöhung von Vollblutviskosität und Erythrozyten-Aggregation eine Verlangsamung des Blutflusses bis hin zur Stase bewirken und damit die Atherogenese fördern (111). Nach der Ansicht COPLEYS wird durch die Bildung eines endothelialen Fibrinsaums bzw. von Fibrinogengelthromben die transendotheliale Diffusion verschiedener daran angelagerter Stoffe, z.B. von Beta-Lipoproteinen, begünstigt (29,30). Andere Mechanismen werden in den Arbeiten von KADISH (90) und KWAAN (98) diskutiert. Eine weitere Arbeitshypothese (60) geht von einer Interaktion plasmatischer Makromoleküle sowohl mit der Gefäßwand als auch mit den zellulären Elementen des Blutes aus. Letzteres kann mittels rheologischer Meßmethoden quantifiziert werden (40) und liefert vielleicht Hinweise auf die Vorgänge am Gefäßendothel. Falls diese Hypothese bestätigt werden sollte, könnte man mittels relativ einfacher Laboruntersuchungen auf die derzeit noch nicht erfaßbaren pathophysiologischen Vorgänge in den Frühstadien arteriosklerotischer Veränderungen Rückschlüsse ziehen.

Aufgrund seiner strukturviskösen Eigenschaften kommt es im Blut, wie bereits unter 2.2.2. dargestellt, im niedrigen Schergeschwindigkeitsbereich zu einem starken Viskositätsanstieg. Unter der Vorstellung, daß ein aus verschiedensten Gründen verlangsamter Blutfluß sich durch eine gestörte Rheologie weiter verschlechtert und damit Gerinnungsvorgänge begünstigt werden, scheint eine Beteiligung rheologischer Faktoren bei der vaskulären Thrombose als plausibel. Ein

Überblick über diejenigen physiologischen und pathologischen Zustände, die gehäuft mit tiefen Venenthrombosen einhergehen, zeigt eine Koinzidenz mit einer gestörten Blutfluidität (Übersicht 61). Umgekehrt haben die meisten Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe auch günstige rheologische Effekte (Übersicht 61). Prospektive Studien zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen präoperativer Blutviskosität und postoperativer Thromboseinzidenz kamen jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen (37,38,81,107,110). DORMANDY fand bei 52 allgemeinchirurgischen und gynäkologischen Patienten die präoperative Vollblutviskosität mit der postoperativen Thromboseinzidenz (Untersuchungstechnik: 125J - Fibrinogen) signifikant korreliert (37). Eine Ausweitung seiner Studie auf 72 Patienten bestätigte die Ergebnisse (38). HUMPHREYS untersuchte bei 28 Patienten vor einer Laparatomie Fließspannung und Vollblutviskosität. Bei den 13 Fällen von postoperativer tiefer Venenthrombose (Diagnostik: 125J - Fibrinogen) zeigte die hämatokritstandardisierte Vollblutviskosität keine Unterschiede zu der der übrigen Patienten, die Fließspannung war jedoch bei den Erkrankten signifikant höher (81). Weitere Untersuchungen an 52 Patienten mit Operation bei Schenkelhalsfraktur (Diagnostik: Phlebographie oder Autopsie) und 63 Patienten mit abdominalen Eingriffen (Diagnostik: 125J - Fibrinogen) konnten keinen Zusammenhang von rheologischen Parametern mit der Thromboseinzidenz nachweisen (107,110). Es wird die Aufgabe weiterer experimenteller Arbeiten sein, den bisherigen Hinweise auf eine Beteiligung rheologischer Faktoren bei der Ätiologie der tiefen Venenthrombose auf den Grund zu gehen.

Tab. 17: Ergebnisse bisheriger Studien zu den hämorheologischen
Effekten von Ovulationshemmern

Studie	Hämatokrit	Vollblutviskosität	Plasmaviskosität	Erythrozytenflexibilität	Erythrozytenaggregation	Kolloid-osmotischer Druck	Fibrinogen
6	(↑)1	(↑)1					
134				↓			
41				-			
101	-	(↑)3	↑				
104	-	(↑)3	-				-
108	↑	↑	-				↑
42							
13			-				↑
14	↑	(↑)2	(↑)2	(↓)2			(↑)2
78	(↓)-n	(↑)3	-	↓			-

Zeichenerklärung

- ↑ signifikant erhöht 1 nur bei Teil der Probanden
 ↓ signifikant erniedrigt 2 nach Zyklusphasen unterschiedlich
 - unverändert 3 nur bei bestimmten Schergeschwindigkeiten
 () mit Einschränkungen

Studie	Stud- art	Prob- zahl	Vgl. Gruppe	Alter	Raucher	Präp.- typ	Östrogen- dosis	Gestagen- dosis	Gestagen
6	L	25	-	19-30	?	S	0.075mg EÖ	-	-
	G	34	36	21-35	?	E	0.075mg EÖ	5mg	Medroxyprogesteron
	G	20	18	?*	?	E	0.050mg EÖ	3mg	Northisteronacetat
134	G	15	20	<35	nein	?	versch.	versch.	versch.
41	G	20	18	?*	?	?	?	?	?
101	G	15	20	<35	nein	?	?	?	?
104	G	33	24	22-34	nein	?	?	?	?
108	G	25	25	18-29	vgl. 9 Prob. 8	?	?	?	?
42	G	11	19	19-44	?	?	?	?	?
13	L	?	-	?	?	?	?	?	?
14	G	38	12	22-34	nein	E	0.030mg EÖ	0.25mg	Norgestrel
78	G	11	16	18-45	?	S	0.050mg EÖ	0.05mg	D-Norgestrel
		12				E	0.050mg EÖ	0.125mg	D-Norgestrel
							0.030mg EÖ	0.150mg	D-Norgestrel

Erklärung der Abkürzungen:

- L Längsschnitterhebung
 G Querschnitterhebung
 E Einphasenpräparat
 S Sequenzpräparat
 EÖ Ethinylöstradiol
- versch. verschiedene
 (* prämenopausal)

Tab. 18: Studiendesign der Untersuchungen von Tab. 17

4.1.5. Literaturdaten zur Rheologie unter Ovulationshemmereinnahme

ARONSON (6) berichtet 1971 in der ersten Arbeit zur Frage rheologischer Veränderungen unter oraler Kontrazeption über einen Anstieg von Hamatokrit und Vollblutviskosität unter Ovulationshemmereinnahme bei 8 von 47 Frauen. Probandenkollektiv (47 gesunde Frauen, Alter 19 - 30 Jahre, leere Anamnese im Bezug auf thromboembolische Erkrankungen), Beobachtungsdauer (10 - 14 Monate) und Studiendesign sind mit unserer Untersuchung in etwa vergleichbar. Es wurde dasselbe Östrogen, allerdings in höherer Dosierung und anderer zeitlicher Abfolge, verabreicht. Die verwendeten Gestagene sind nicht direkt vergleichbar (156). Zur Meßmethodik ist anzumerken, daß das Wells-Brookfield-Viskosimeter im niedrigen Schergeschwindigkeitsbereich eine unzureichende Reproduzierbarkeit ($V > 10\%$) aufweist (57). Der Hauptmangel dieser Arbeit ergibt sich aber aus der fehlenden Gesamtstatistik. Ohne Angabe des statistischen Verfahrens wird durch Herausgreifen einiger Probandinnen mit rheologischen Defiziten der Eindruck signifikanter Veränderungen erweckt, ohne dies wirklich nachzuweisen. Ein möglicher Einfluß anderer Faktoren (z.B. Rauchen) bleibt unberücksichtigt.

OSKI (134) verglich 34 Probandinnen unter oraler Kontrazeption mit 36 Frauen ohne Medikation (Alter 21 - 35 Jahre). Ferner nahmen 4 Männer 2 - 3 Tage lang Ovulationshemmer ein. Gemessen wurde die Erythrozyten-Flexibilität mit einer modifizierten Methode nach Teitel, bei der gewaschene Erythrozyten durch Papierfilter filtriert wurden. Als Ergebnis fand OSKI eine deutliche Verlängerung der Filtrationszeit unter Ovulationshemmereinnahme, auch bei Männern. Diese Veränderungen waren bei Absetzen der Präparate bei einem Teil der Probanden innerhalb von 2 - 3 Tagen rückläufig. Aus methodischer Sicht ist die Studie in verschiedenen Punkten nicht mit unserer Arbeit vergleichbar

(Querschnittvergleich, unterschiedliche Präparate, nicht definierte Einnahmedauer). Das angewandte Filtrationsverfahren weist Mängel auf. So liegt bei Cellulosefiltern keine definierte Porengröße vor. Durch das Waschen der Erythrozyten wird die Interaktion plasmatischer Faktoren ausgeschaltet. Aufgrund der hohen Zellkonzentration der Filtrationslösung verlängert sich die Filtrationsdauer stark. Ebenso ist anzunehmen, daß Zellinteraktionen eine wesentliche Einflußgröße darstellen. Letzteres legt aus heutiger Sicht den Schluß nahe, daß dieses Verfahren vor allem die Porenblockade durch Leukozyten und Erythrozyten-Aggregate, nicht aber die Erythrozyten-Flexibilität, mißt.

DUROCHER (41) untersuchte Flexibilität und Oberflächenladung von Erythrozyten. Letztere unter der Vorstellung, daß eine Aggregation durch Verminderung der abstoßenden Kräfte der Oberflächenladung begünstigt werden könnte. Er verglich 18 weibliche Kontrollpersonen mit 20 Frauen unter oralen Kontrazeptiva (Einnahmedauer länger als 2 Monate) und mit 28 Schwangeren. Voraussetzung war keine zusätzliche Medikation. Das hier durchgeführte Verfahren zur Erythrozytenfiltration unterscheidet sich von unserem ebenfalls durch die Resuspension der Erythrozyten in Pufferlösung, was den Einfluß plasmatischer Faktoren auf die Membranflexibilität ausschließt. Ferner wurde mit 3 µm Porengröße unter unphysiologischen Druckbedingungen (10 cm Wassersäule) und langer Filtrationszeit gearbeitet. Auch mit diesem Verfahren wurde eher die Porenblockade durch Leukozyten als die Erythrozyten-Flexibilität gemessen. Als Ergebnis fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen mit und ohne Ovulationshemmereinnahme. Die Aussagekraft der Studie wird durch die Wahl eines aus heutiger Sicht wenig geeigneten Filtrationsverfahrens reduziert.

In seiner 1975 veröffentlichten Arbeit untersucht LEONHARDT (101) Hämatokrit,

Vollblut- und Plasmaviskosität verschiedener Gruppen: Raucher, übergewichtige, Schwangere und Frauen unter Ovulationshemmereinnahme im Vergleich zu Normalkollektiven. 15 Frauen unter hormoneller Kontrazeption (Einnahmedauer länger als 2 Jahre) wurden mit 20 Frauen ohne Hormoneinnahme verglichen. Vorbedingung war ein Alter unter 35 Jahre und das Fehlen kardiovaskulärer Risikofaktoren. Die Vollblutviskositätsmessung erfolgte mit einem Wells-Brookfield-Viskosimeter bei 37°C und Hk 40% unter Ausschluß einer Schergeschwindigkeit kleiner 46 1/s, da hierfür die Genauigkeit der Messung als nicht ausreichend ermittelt wurde. Die Plasmaviskosität wurde mittels Kapillarviskosimeter (37°C), der Hamatokrit mit der Mikrohamatokritzentrifuge gemessen. Als Ergebnis fand LEONHARDT einen signifikanten Anstieg der Plasmaviskosität sowie der Vollblutviskosität im niedrigen Schergeschwindigkeitsbereich. Es fehlen in der Arbeit Angaben zu den eingenommenen Präparaten, bzw. zur Hormondosis. Aufgrund des Studiendesigns (Gruppenvergleich, lange Einnahmedauer) sind die Ergebnisse mit unserer Arbeit nicht direkt vergleichbar.

1978 berichte LEONHARDT (104) in einer weiteren Studie über den Vergleich von 33 Frauen unter oralen Kontrazeptiva (Einnahmedauer länger als 2 Jahre) mit einem Normalkollektiv von 24 Frauen (Beide Gruppen: Alter 22 - 34 Jahre, Nichtraucher, Ausschluß kardiovaskulärer Risikofaktoren). Die Vollblutviskositätsmessung wurde mit Hk-standardisiertem Blut (Hk 40%) bei 37°C und Schergeschwindigkeiten von 46 1/s und 115 1/s mit einem Wells-Brookfield-Viskosimeter durchgeführt, die Plasmaviskosität bei 37°C in einem Kapillarviskosimeter und im Wells-Brookfield-Viskosimeter (Schergeschwindigkeit 46 1/s) bestimmt. Der Hämatokrit wurde im Coulter Counter, die Plasmaproteine wurden mittels radialer Immundiffusion gemessen. Die statistische Auswertung erfolgte nach dem

Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben. Als Ergebnis fand LEONHARDT einen signifikanten Anstieg der scheinbaren Vollblutviskosität (Hk 40%) und der relativ scheinbaren Vollblutviskosität (rel. scheinbare Viskosität des Vollbluts = scheinbare Vollblutviskosität/dynam. Plasmaviskosität) bei der Schergeschwindigkeit 46 1/s. Für die Plasmaviskosität ergab sich kein Unterschied, ebenso bei Hämatokrit- und Fibrinogenwerten. Kritik an dieser Studie ergibt sich daraus, daß die verwendeten Hormonpräparate nicht nach Inhalt und Dosierung aufgeschlüsselt werden. Des weiteren ist das Wells-Brookfield-Viskosimeter zur Messung der Plasmaviskosität (hier: dynamische Viskosität) nicht geeignet (56). Auch für diese Studie gilt, wie bei der von 1975 (101), daß das Studiendesign einen direkten Vergleich mit unserer Arbeit nicht zuläßt.

LOWE (108) berichtet in seiner 1980 veröffentlichten Arbeit über die Untersuchung hämorheologischer Parameter an 75 gesunden, 18- bis 29-jährigen Probanden ohne zusätzliche Medikation. Das Kollektiv war aufgeteilt in 25 Männer, 25 Frauen und 25 Frauen, die länger als drei Monate Ovulationshemmer einnahmen. Die Messung der Vollblutviskosität erfolgte bei 37°C und einer Schergeschwindigkeit von 100 1/s im Rotationsviskosimeter, die der Plasmaviskosität bei derselben Temperatur im Kapillarviskosimeter, die Hämatokritbestimmung in einer Mikrohämatokritzentrifuge. Das Fibrinogen wurde nach Clauss gemessen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels t-Test. Bei den Pillenbenutzerinnen ergaben sich im Vergleich zur anderen Frauengruppe signifikant erhöhte Werte bei Hämatokrit, nativer und standardisierter Vollblutviskosität und Fibrinogen. Die Plasmaviskosität war nicht signifikant verändert. Die Untersucher konnten keinen Unterschied zwischen Raucherinnen und Nichtraucherinnen, sowie zwischen der Anwendung von 0.03mg-Östrogen-Präparaten

zu 0.05mg-Ostrogen-Präparaten zeigen. Für die letzten beiden Feststellungen konnte der Grund in den geringen Fallzahlen liegen. Ferner wurde die Höhe des Zigarettenkonsums von Raucherinnen wie auch die Gestagensdosierung bei der Unterscheidung der Präparate nicht berücksichtigt.

Die Intention der Arbeit von EASTHOPE (42) war es, verschiedene Gleichungen zur Beschreibung des Fließverhaltens auf ihre Gültigkeit bei menschlichem Vollblut zu überprüfen. Untersucht wurden 30 gesunde Frauen im Alter von 19 - 44 Jahren, von denen 11 nicht näher bezeichnete orale Kontrazeptiva einnahmen. Es erfolgte jeweils eine Blutabnahme. Die Vollblutviskosität wurde mit einem Contraves-LS-2-Gerät bei Schergeschwindigkeiten von 0.031 1/s bis 120 1/s gemessen, die Plasmaviskosität mit einem Kapillarviskosimeter, der Hämatokrit mit einer Mikrohämatokritzentrifuge. Die Auswertung ergab, daß das Viskositätsverhalten von Vollblut bei beiden Kollektiven durch dieselbe Gleichung am besten beschrieben wurde. Lediglich die Streuung der Werte war unter hormoneller Kontrazeption etwas geringer. Diese Arbeit gibt entsprechend ihrem Studiendesign den Hinweis, daß sich das Fließverhalten von Vollblut unter Hormoneinwirkung nicht grundsätzlich von dem ohne Medikation unterscheidet. Dieselbe Arbeitsgruppe (13) führte auch eine Längsschnittuntersuchung an einem nicht näher beschriebenen Probandinnenkollektiv durch, bei der eine Reihe rheologischer Parameter vor und während hormoneller Kontrazeption bestimmt wurden (Hk, η , P η , BSG, Fibr u.a.). Eine Auswertung erfolgte mittels t-Test. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Fibrinogens. Ferner änderten sich die Werte der Parameter, die die Hämatokrit- und Schergeschwindigkeitsabhängigkeit von Vollblut in der entsprechenden Funktion bestimmen, signifikant. Die Kürze der Ausführungen erschwert einen Vergleich der Ergebnisse mit anderen Arbeiten sowie deren Wertung.

BUCHAN (14) verglich aus einem Kollektiv von 22- bis 34-jährigen Nichtraucherinnen 12 Frauen ohne Medikation mit 8 Frauen (4 Blutabahmen, wöchentlicher Abstand) und 30 Frauen (1 Blutabnahme) unter oraler Kontrazeption (Einnahmedauer mindestens 6 Monate, einheitliches Präparat s. Tab. 18). Gemessen wurde der Hämatokrit mit dem Coulter Counter S, die Fibrinogenkonzentration nach dem Verfahren von Ratnoff und Menzie, die Erythrozyten-Flexibilität mittels Mikrofiltration und Plasma- und Vollblutviskosität mit dem Deer Rheometer (37°C, Schubspannung 0.057 N/m²). Als Ergebnis fand BUCHAN einen nach Zyklusphasen unterschiedlichen, teils signifikanten, teils nicht signifikanten Anstieg der Werte unter Ovulationshemmereinnahme. Des weiteren waren unter Hormontherapie die bei der Kontrollgruppe festgestellten Zyklusvariationen aufgehoben. Zur Methode ist kritisch anzumerken, daß die Fallzahlen für einen Gruppenvergleich sehr klein sind. Dies läßt vor allem den Vergleich der Zyklusphasen als fraglich erscheinen (ohne Medikation: 12 Frauen im Vergleich zu 8 Frauen unter Ovulationshemmern).

In der Folge veröffentlichte BUCHAN (15) eine Studie über den rheologischen Effekt einer Einzelmedikation von 0.05mg Ethinylöstradiol bzw. 3 x 5mg Norethisteron (Versuchsdauer 3 Monate, Einnahmedauer 21 Tage pro Monat). Jeweils 20 junge, gesunde Nichtraucherinnen nahmen Östrogen, Gestagen oder keine Medikamente ein. Blut wurde vor Beginn und am Ende der Untersuchungsphase abgenommen. Östrogeneinnahme hatte einen Anstieg von Hämatokrit, Vollblutviskosität und Fibrinogen sowie eine Zunahme der Erythrozyten-Flexibilität zur Folge. Gestageneinnahme bewirkte ebenfalls eine Zunahme von Hämatokrit und Vollblutviskosität, jedoch eine Abnahme der Erythrozyten-Flexibilität. Eine Vergleichbarkeit mit unserer Studie wird durch

die höhere Hormondosierung erschwert. Das Beispiel der unter Einzelmedikation gegenteilig veränderten Erythrozyten-Flexibilität könnte auf kompliziertere, teils synergistische, teils antagonistische Effekte unter kombinierter Hormongabe hinweisen.

HEILMANN (78) untersuchte 39 gesunde Frauen im Alter von 18 - 45 Jahren, von denen 23 Ovulationshemmer über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren einnahmen (11 Sequilar^R, 12 Microgynon^R, s. Tab. 18). Die 16 Frauen der Kontrollgruppe trugen ein Intrauterinpessar zur Kontrazeption. Die Messung der Vollblut- und Plasmaviskosität erfolgte im Wells-Brookfield-Viskosimeter, die der Erythrozyten-Flexibilität mit einem Filtrationsverfahren. Der Hämatokrit wurde in Mikrohämatokritröhrchen bzw. im Coulter Counter bestimmt, Fibrinogen und Plasminogen mittels radialer Immundiffusion. Als Ergebnis berichtet HEILMANN einen Anstieg der Vollblutviskosität und eine Verminderung der Erythrozyten-Flexibilität in der "Ovulationshemmer"-Gruppe. Fibrinogen und Plasminogenspiegel änderten sich nicht. Der Hämatokrit blieb konstant, bzw. fiel ab. Bezüglich des Designs dieser Studie ist in verschiedenen Punkten Kritik möglich. HEILMANN untersuchte ein sehr heterogenes und kleines Probandenkollektiv. In den Gruppen befinden sich Frauen mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko (jünger als 30 Jahre) und Frauen mit höherem Risiko (älter als 40 Jahre). Die Altersverteilung der jeweiligen Gruppen wird nicht angegeben. Auch andere Einflußgrößen, z.B. Rauchgewohnheiten, Adipositas, werden nicht beachtet. Die Einnahmedauer von 1 Monat bis zu 5 Jahren ist zu wenig standardisiert, die Einteilung in Untergruppen nach Einnahmedauer scheint bei der primär schon geringen Fallzahl fragwürdig. Die Tatsache, daß Intrauterinpessarträgerinnen aufgrund reaktiver Plasmaproteinveränderungen als Kontrollgruppe weniger geeignet sind, diskutiert HEILMANN selbst. Das zur

Vollblutviskositätsbestimmung verwendete Wells-Brookfield-Viskosimeter weist bei einer Schergeschwindigkeit von 11.5 1/s eine relativ geringe Genauigkeit auf (57), zur Messung der Plasmaviskosität ist es wenig geeignet (56). Bei der Auswertung fällt folgendes auf: Die in verschiedenen Tabellen angegebenen Werte der Kontrollgruppe unterscheiden sich, ohne daß sich aus dem Text hierfür eine Erklärung ergibt. Es werden Zyklusschwankungen unter hormoneller Kontrazeption ohne genaue Angabe der Untersuchungstage berichtet. Auch dieses Phänomen erscheint angesichts des gleichförmigen Hormonspiegelverlaufs unter Ovulationshemmern als fraglich. Das Ergebnis der unter hormonaler Kontrazeption erniedrigten Hämatokritwerte widerspricht der allgemeinen Erfahrung, daß der menstruelle Blutverlust bei Anwendung von Intrauterinpressaren verstärkt, unter "Pille" aber vermindert ist (36). Dies wirkt sich sekundär auf den Hämatokrit aus. Abschließend läßt sich feststellen, daß durch die zahlreichen Unklarheiten und Ungenauigkeiten im Detail die Aussagekraft der Studie insgesamt reduziert wird.

4.1.6. Synthese der grundlegenden Literaturdaten

In den Abschnitten 4.1.1. bis 4.1.5. werden die verschiedenen Gesichtspunkte, die für unsere Studie als Grundlagen von Bedeutung sind, im einzelnen dargestellt. Hier soll nun in Kürze der Zusammenhang der verschiedenen Aspekte deutlich gemacht werden. Am Anfang steht die Frage, inwieweit das Auftreten kardiovaskulärer und thromboembolischer Erkrankungen unter oralen Kontrazeptiva überhaupt gesichert ist (s. 4.1.1.). Es folgt eine Darstellung derjenigen, durch Ovulationshemmer bedingten Veränderungen (s. 4.1.2.), die bisher teilweise als Risikofaktoren vaskulärer Erkrankungen gelten und von denen auch negative rheologische Auswirkungen bekannt sind. Die entsprechenden Erkenntnisse zur Blutfluidität bei erhöhtem Blutdruck, Lipid- und Glukosestoffwechselstörungen

werden unter 4.1.3. dargestellt. Die rheologischen Auswirkungen von Veränderungen im Gerinnungssystem sowie bei den Plasmaproteinspiegeln ergeben sich aus der Physiologie (s. 1.2.). Rauchen spielt als rheologisch stark negativ wirksamer Faktor (s. 4.1.3.) und als kardiovaskulärer Risikofaktor unter Ovulationshemmern (s. 4.1.1.) eine bedeutende Rolle. Da bisherige Untersuchungen auf einen Zusammenhang zwischen der Einschränkung der Blutfluidität und kardiovaskulären sowie thromboembolischen Erkrankungen hinweisen (s. 4.1.3.), liegt es nahe einen Risikozustand über rheologische Messungen frühzeitig erfassen zu wollen. Die theoretischen Vorstellungen dazu sind unter 4.1.4. ausgeführt. Bedeutsam ist auch, daß die meisten rheologischen Untersuchungen zu den Auswirkungen oraler Kontrazeptiva trotz der bereits diskutierten methodischen Mängel auf eine Einschränkung der Blutfluidität hinweisen (s. 4.1.5.). Dies sind die Grundlagen, auf denen unsere Fragestellung aufbaut. In den folgenden Abschnitten wird nun dargestellt, wie die Ergebnisse unserer Studie in diesem Gesamtzusammenhang zu werten sind.

4.2. Diskussion der eigenen Ergebnisse

4.2.1. Ursachen der festgestellten Veränderungen und mögliche Fehlerquellen

Faßt man unsere Studienergebnisse kurz zusammen, so läßt sich bei 6-monatiger Einnahme von Diane-35^R praktisch keine negative Beeinflussung der Blutfluidität feststellen. Unter Microgynon^R-Medikation kommt es im selben Zeitraum zu signifikanten Veränderungen einiger Parameter (VB η bei 0.7 1/s und 2.4 1/s, P η , Fibr) im Sinne einer Viszidierung. Auch im 3. hormonfreien Zyklus nach Microgynon^R-Behandlung sind die native Vollblutviskosität sowie das Fibrinogen noch signifikant erhöht. Im Querschnittvergleich spiegeln sich im wesentlichen die im Längsschnittvergleich festgestellten Veränderungen im Sinne einer Einschränkung der Blutfluidität unter Microgynon^R.

Von den gemessenen rheologischen Parametern ist die Plasmaviskosität der geringsten biologischen und methodischen Variation unterworfen (74). Ihr kommt daher von der Aussagekraft die größte Bedeutung zu. Auch deswegen, weil aufgrund des Fahraeus-Lindqvist-Effekts in vivo durch die Plasmaviskosität der Widerstand in den kleinsten Blutgefäßen entscheidend mitbestimmt wird (68). Am wenigsten etabliert ist die Methode zur Bestimmung der Erythrozyten-Flexibilität, die eine große methodische Varianz aufweist. Die Relevanz rotationsviskosimetrischer Messungen der Vollblutviskosität für die Situation in vivo ist nicht unumstritten (68). Wie bereits im methodischen Teil ausgeführt wurde, zeigten Untersuchungen an vertikalen Glaskapillaren insbesondere keinen Anstieg der Vollblutviskosität im niedrigen Schergeschwindigkeitsbereich (144). Der in der Mikrozirkulation wesentliche Fahraeus-Effekt kann durch die Rotationsviskosimetrie nicht erfaßt werden (68). Andererseits können auch Messungen an starren Glaskapillaren die Verhältnisse in der Mikrozirkulation mit ihrem stark verzweigten Gefäßsystem nur sehr eingeschränkt nachvollziehen. So bleibt festzuhalten, daß ein Rückschluß von rotationsviskosimetrischen Bestimmungen auf die Situation in vivo im Bereich der Mikrozirkulation fragwürdig ist (68), obwohl eine Reihe von Untersuchungen für eine klinische Relevanz der Meßergebnisse sprechen (39). Insgesamt ist herauszustellen, daß sich in unserer Studie alle Mittelwerte rheologischer Parameter, auch der Plasmaviskosität, im Normbereich (soweit einer angegeben werden kann) bewegen. Die Frage des Normbereichs ist jedoch komplex. Raucher z.B. zeigen rheologische Veränderungen, die quantitativ denen unter Microgynon^R bei einigen Parametern in etwa entsprechen (62). Die Definition der Kontrollgruppe bestimmt also den sogenannten Normbereich, der dementsprechend von verschiedenen Arbeitsgruppen verschieden angegeben wird.

Die Veränderungen von Plasma- und Vollblutviskosität unter Microgynon^R-Therapie lassen sich teilweise, jedoch nicht ausschließlich als Folge des Fibrinogenanstiegs interpretieren. Darauf deutet auch der Korrelationskoeffizient von -0.4743 zwischen Plasmaviskositäts- und Fibrinogenspiegeländerung hin. Diese Korrelation ist statistisch signifikant, was auch die Daten anderer Untersucher (74) belegen. Da der Fibrinogenanstieg unter Diane-35^R jedoch keine signifikante Veränderung der Plasmaviskosität zur Folge hatte, liegt der Verdacht nahe, daß durch Konzentrationsänderung anderer Proteine unter Hormontherapie gleichzeitig die Plasmaviskosität in gegensinniger Richtung beeinflußt wurde. Diesbezüglich fehlen in unserer Arbeit jedoch entsprechende Messungen. Das verantwortliche Molekül müßte aufgrund theoretischer Überlegungen groß und langgestreckt sein. Der im Zusammenhang mit der Vollblutviskositätsmessung interessante Parameter Erythrozyten-Aggregation konnte leider aufgrund eines Gerätedefekts nicht während der ganzen Studiendauer bestimmt werden, so daß hier auf eine Auswertung verzichtet wurde.

Die im 3. Nachbeobachtungszyklus erhöhte native Vollblutviskosität unter Microgynon^R könnte aus der Kombination eines gering erhöhten Hämatokrits, u.U. verursacht durch die von uns beobachteten, weniger häufigen Zwischenblutungen unter Therapie, mit dem noch nicht auf das Ausgangsniveau zurückgekehrten Fibrinogenwert resultieren.

Im Rahmen unserer Studie wurden zusätzlich verschiedene Parameter erfaßt, von denen ein Zusammenhang mit rheologischen Veränderungen beschrieben wurde. Hierbei zeigte das Blutdruckverhalten der Probandinnen keine deutlichen Veränderungen. Entsprechend korrelierten auch Plasma- und Vollblutviskosität nicht mit systolischem oder diastolischem Blutdruck. In beiden Gruppen bestand

eine leichte Tendenz zur Gewichtszunahme unter Behandlung (z.B. Zunahme über 2kg bis zum 6. Behandlungszyklus, unter beiden Behandlungen je 6 Frauen). Es ließ sich keine Korrelation zwischen Plasmaviskositäts- und Gewichtsänderung feststellen.

Ein systematischer Fehler, der durch unterschiedliche Rauchgewohnheiten bzw. deren Veränderung während der Studie entstehen hätte können, wurde bereits durch die Aufnahmekriterien unwahrscheinlich gemacht. Die 9 leichten Raucherinnen (weniger als 10 Zigaretten pro Tag) unter den Probandinnen verteilten sich annähernd gleichmäßig (4 bzw. 5) auf die Untersuchungsgruppen.

Ein Zeitfaktor als Ursache für den Gruppenunterschied kann diskutiert werden, ist aber unwahrscheinlich, da die Gruppen parallel untersucht wurden und randomisiert zugeteilt waren. Vom klinischen Ablauf her waren die Untersuchungsbedingungen weitgehend konstant und für beide Gruppen gleich.

Als Fehlerquelle in Erwägung zu ziehen ist auch eine zu geringe Dauer der 3-monatigen "wash-out"-Phase zu Beginn der Studie, vor allem im Hinblick auf die in der Microgynon^R-Gruppe im 3. Nachbeobachtungszyklus erhöhten Werte. Da nur ein Teil unserer Probandinnen vor Studienbeginn Hormonpräparate einnahmen, müßte sich ein solcher Fehler in einer größeren Streuung der Werte vor Behandlung äußern. Dies konnten wir jedoch nicht beobachten. Ebenso ließ sich kein Gruppenunterschied zu Beginn der Behandlung nachweisen, obwohl vor Studienbeginn in der Microgynon^R-Gruppe 15, in der Diane^R-Gruppe nur 5 Frauen Hormonpräparate angewandt hatten. Dies alles macht einen derartigen Fehler unwahrscheinlich, schließt ihn aber letztlich nicht aus.

Welche Ursachen kommen nun für die unter Behandlung mit Diane-35^R bzw. Microgynon^R festgestellten Unterschiede in Frage? Die oörogene Komponente ist in beiden Präparaten sowohl wirkstoff- als auch annähernd dosisgleich. Daher liegt es nahe, die Ursache der Veränderungen in den verwendeten Gestagenen zu suchen. Die Substanzen (Cyproteronacetat 2mg in Diane-35^R bzw. Levonorgestrel 0.15mg in Microgynon^R) sind in der verwendeten Dosierung in der ovulationshemmenden Wirkung vergleichbar (32), sie unterscheiden sich jedoch in ihrem Wirkprofil. Cyproteronacetat wirkt schwach antiörogen und antiandrogen, Levonorgestrel hingegen stärker antiörogen und schwach androgen (156). Angesichts der vielen verschiedenen biologischen Partialwirkungen der Gestagene ist eine sichere Zuordnung der beobachteten Veränderungen zu einer Wirkungskomponente nicht möglich. Die unter Microgynon^R aufgetretenen rheologischen Veränderungen könnten entweder durch die Androgenkomponente oder über eine veränderte Östrogenwirkung zustande kommen. Den letztgenannten Effekt diskutiert bereits MEADE als Grund für die von ihm beobachtete Fibrinogenerhöhung unter verschiedenen oralen Kontrazeptiva (122). Auch die Studie von BUCHAN (15) in der er die Veränderung rheologischer Parameter unter Ethinylöstradiol und Norethisteron untersucht, deutet in diese Richtung, denn nur unter Östrogentherapie stieg der Fibrinogenspiegel an. Diese Arbeit gibt auch noch einen interessanten Hinweis darauf, daß unter oraler Kontrazeption sowohl synergistische als auch antagonistische Effekte durch die einzelnen Hormonkomponenten bedingt werden können. Während die Erythrozyten-Flexibilität durch das Östrogen verbessert, durch das Gestagen verschlechtert wird, haben beide Hormone eine Steigerung von Hämatokrit und Vollblutviskosität zur Folge. Insgesamt ist die Wirkung einzelner Hormone auf rheologische Parameter bei weitem nicht ausreichend untersucht. Umso schwieriger ist es, die Veränderungen unter Kombinationspräparaten einzuordnen.

4.2.2. Zusammenfassung der generellen Unterschiede zu früheren Studien

Die bisher vorliegenden Studien zu den rheologischen Auswirkungen oraler Kontrazeptiva wurden bereits im Abschnitt 4.1.5. im einzelnen ausführlich dargestellt. Hier sollen noch einmal die wesentlichen Unterschiede im Vergleich zu unserer Untersuchung kurz zusammengefaßt werden (siehe auch Tabellen 17 und 18). Insgesamt zeigt die Mehrzahl der Literaturdaten deutlichere rheologische Veränderungen unter oralen Antikonzeptiva als das die vorliegende Studie belegt.

Bei einem Großteil der Studien handelt es sich um Gruppenvergleiche (14,41,42,78,101,104,108,134) bei denen die Einnahmedauer meist nicht standardisiert ist. Teilweise liegt sie im Bereich von Jahren (78,101,104). Selten gibt es Angaben zu den untersuchten Präparaten. Da niedrig dosierte Ovulationshemmer erst in den letzten Jahren einen größeren Marktanteil haben (11), ist davon auszugehen, daß in den meisten älteren Untersuchungen höher dosierte Präparate zur Anwendung kamen. In verschiedenen Studien erfolgte keine Kontrolle des Probandenkollektivs bezüglich der Parameter Rauchgewohnheiten, Übergewicht, Hypertonie oder Hyperlipidämie (6,13,41,42,78,134). Diese Einflußgrößen könnten jedoch die Studienergebnisse, v.a. bei den Gruppenvergleichen, in verschiedener Richtung beeinflußt haben. Je nach Verteilung erschweren sie entweder den Nachweis eines Unterschieds oder sie führen über eine Summation mehrerer rheologisch negativ wirksamer Faktoren fälschlicherweise zu zu deutlich ausgeprägten Gruppenunterschieden. So wäre z.B. denkbar, daß Frauen in der Ovulationshemmer-Gruppe aufgrund ihres allgemeinen Lebensstils auch häufiger rauchen. Ohne Kontrolle dieses Parameters würde der zusätzliche rheologische Effekt des Rauchens als Auswirkung der Kontrazeptiva interpretiert. Alle diese Faktoren, in verschiedener Kombination, könnten eine

Erklärung dafür darstellen, daß teilweise deutlichere Veränderungen nachgewiesen wurden als in unserer Untersuchung.

4.2.3. Abschließende Bewertung unserer Studienergebnisse und Ausblick

Es stellt sich die Frage nach der biologischen Bedeutung der Befunde. Unsere Untersuchung zeigt, daß unter den von uns gewählten Bedingungen, nämlich junge gesunde Frauen ohne andere rheologisch negativ wirksame Faktoren, niedrig dosierte Präparate und relativ kurze Einnahmedauer keine, bzw. geringe rheologische Defizite beobachtet werden können. Ob die unter Microgynon^R festgestellten signifikanten Veränderungen einen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre oder thromboembolische Erkrankungen bedeuten, kann mit den bisher bekannten Untersuchungen nicht beantwortet werden. Unsere Beobachtungen passen zu der von VESSEY und MANN (178) 1985 geäußerten Ansicht, daß die Epidemiologie dieser Erkrankungen unter der neuen Präparategeneration erst wieder neu erfaßt werden muß und die bisherigen Risikoangaben zu hoch sind.

Die Frage, ob rotationsviskosimetrische Bestimmungen der Vollblutviskosität für die Verhältnisse in der Mikrozirkulation relevant sind, bleibt umstritten (68). In den bisher zu unserer Fragestellung durchgeführten Studien wurde jedoch ebenfalls mit Rotationsviskosimetern gemessen. Die beschriebenen Zunahmen der Vollblutviskosität waren meist ausgeprägter als bei unseren Probandinnen. Ob diese Meßergebnisse auch eine Einschränkung der Blutfluidität in vivo in der Mikrozirkulation bedeuteten, läßt sich nicht feststellen. In unserer Studie war allerdings das Ausmaß der Vollblutviskositätszunahme auch unter Microgynon^R so gering, daß, unter der Annahme einer Relevanz der Meßergebnisse für die Situation in vivo, klinische Auswirkungen im Sinne einer Perfusionsminderung unwahrscheinlich sind.

Möglicherweise haben die viskometrischen Daten dennoch eine davon unabhängige Bedeutung. Es ist postuliert worden, daß rotationsviskometrische Messungen Veränderungen des "milieu interieur" quantifizieren können, insbesondere, wenn bestimmte methodische Gesichtspunkte beachtet werden (118). Adsorptionsphänomene von plasmatischen Proteinmolekülen an Oberflächen, die mit Plasma in Kontakt treten (z.B. Blutzellmembranen) beeinflussen die rotationsviskometrisch gemessene Blutviskosität insbesondere bei niedrigen Strömungskräften. Ähnliche Prozesse mögen bei der Frühentwicklung eines atherogenen Gefäßschadens am Endothel eine Rolle spielen. Bei allen Unterschieden zwischen Blutzellmembranen und Gefäßendothelmembran könnte dennoch eine Analogie zwischen beiden Phänomenen bestehen, die es erlauben würde, viskometrische Daten als einen (nicht-invasiv erfaßbaren) Indikator früher atherogener Veränderungen im Gefäß zu deuten (60). So gesehen wären diesbezügliche pathologische Veränderungen gewissermaßen ein Spiegelbild der atherogenen Potenz innerhalb des Kreislaufs. Die hier aufgezeigten Veränderungen könnten dann im Sinne einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos unter Microgynon^R interpretiert werden.

Unsere Ergebnisse schließen, auch in Zusammenhang mit früheren Arbeiten, nicht aus, daß es über einen Summationseffekt verschiedener rheologischer "Risikofaktoren" (z.B. Rauchen und Hypertonie) bei Einnahme oraler Kontrazeptiva zu einer stärkeren Einschränkung der Blutfluidität kommt (101). Dies steht auch im Einklang mit der epidemiologischen Beobachtung eines überdurchschnittlich hohen kardiovaskulären Risikos bei älteren Raucherinnen (siehe auch 4.1.1.).

Hämorrheologische Untersuchungen können bei der multifaktoriellen Genese vaskulärer Erkrankungen nur den Anteil der Viskositätsänderung erfassen. Es

wurde jedoch im Abschnitt Rheologie und Atherogenese bzw. Thrombogenese ausgeführt, wie eng Blutfluidität, Gefäßwandalterationen und Gerinnungssystem zusammenhängen, so daß möglicherweise rheologische Messungen Hinweise auf die Vorgänge am Gefäßendothel in den Frühstadien arteriosklerotischer Veränderungen geben konnten (40,60). Auch betreffen die Noxen, die zu vaskulären Erkrankungen führen, z.B. das Rauchen, nicht isoliert das Gerinnungssystem, die Gefäßwand oder beeinflussen allein die Blutviskosität.

Für weitere Studien wären einerseits die rheologischen Auswirkungen von Mono-Hormonpräparaten in verschiedenen Dosierungen bei einem gesunden Probandenkollektiv von Interesse, andererseits die Beobachtung von Ovulationshemmereinnahme in Kombination mit anderen Risikofaktoren (z.B. Rauchen, Adipositas). Über die Epidemiologie vaskulärer Erkrankungen in Zusammenhang mit rheologischen Veränderungen und Einnahme oraler Kontrazeptiva sind z.B. aus dem zur Zeit laufenden Augsburger MONICA-Projekt weitere Aufschlüsse zu erwarten (59).

5. Zusammenfassung

Untersucht wurden die rheologischen Auswirkungen einer halbjährigen Medikation von Microgynon^R oder Diane-35^R bei jeweils 25 klinisch und laborchemisch gesunden 20 - 30-jährigen Frauen. Als Ausschlusskriterien galten Übergewicht, Medikamenteneinnahme, Konsum von mehr als 10 Zigaretten oder 40ml Alkohol pro Tag, das Vorliegen von absoluten oder relativen Kontraindikationen für die Ovulationshemmereinnahme und ein weniger als 3-monatiger Abstand von der letzten Schwangerschaft oder Laktation. Die Studie wurde als Längsschnittuntersuchung mit 6 Behandlungszyklen (doppelblinde randomisierte Präparatezuteilung) sowie je 3 Vor- und 3 Nachbeobachtungszyklen durchgeführt. Zu definierten Zeitpunkten erfolgte die Bestimmung folgender Parameter: Hämatokrit (Mikrohämatokritzentrifuge), native Vollblutviskosität bei Schergeschwindigkeit 0.7 1/s, 2.4 1/s, 94.5 1/s (Contraves Low Shear 30), hämatokritstandardisierte Vollblutviskosität (rechnerisch (119)), Plasmaviskosität (Harkness Viskometer), kolloidosmotischer Druck (Osmomat 050), Erythrozyten-Flexibilität (modifiziertes Filtrationsverfahren nach DODDS und DORMANDY), Fibrinogen (photometrischer Trübungstest).

Als Ergebnis zeigte sich im Längsschnittvergleich keine signifikante Einschränkung der Blutfluidität unter Diane-35^R; unter Microgynon^R kam es zu einem geringen, jedoch signifikanten Anstieg von Vollblutviskosität (bestimmte Meßzeitpunkte und Schergeschwindigkeiten) sowie von Plasmaviskosität und Fibrinogen. Entsprechend waren im Präparatevergleich in der Microgynongruppe im 3. Behandlungszyklus Vollblut- und Plasmaviskosität, im 6. Behandlungszyklus nur die Plasmaviskosität signifikant höher. Insgesamt bewegten sich die Werte jedoch

innerhalb unseres Normbereichs. Da die östrogene Komponente der beiden Präparate wirkstoff- und annähernd dosisgleich ist, liegt die Ursache für die unterschiedlich ausgeprägten Veränderungen vermutlich in den verwendeten Gestagenen. Während sie in der verwendeten Dosierung in der ovulationshemmenden Wirkung vergleichbar sind (32), wirkt Cyproteronacetat schwächer antiöstrogen und zusätzlich antiandrogen, Levonorgestrel aber partiell androgen und starker antiöstrogen (156). Die rheologischen Veränderungen könnten daher entweder über den Androgeneffekt oder über eine veränderte Östrogenwirkung bedingt sein. Auch kompliziertere sowohl synergistische als auch antagonistische Effekte der einzelnen Hormonkomponenten sind denkbar. Das geringe Ausmaß der Veränderungen im Unterschied zu einigen Vorstudien (6,14,78,108) resultiert wohl u.a. aus dem Ausschluß zusätzlicher rheologisch negativ wirksamer Faktoren bei der Studienplanung. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Einnahme der hier geprüften Ovulationshemmer bei gesunden jungen Frauen über den Zeitraum von 6 Monaten aus rheologischer Sicht weitgehend unbedenklich ist. Beim Zusammenwirken mehrerer die Blutfluidität einschränkender Faktoren (z.B. Rauchen, Adipositas) könnte es jedoch über Summationseffekte (101) zu klinisch relevanten Veränderungen kommen.

6. Literaturverzeichnis

1. Aarts P.A.M.M., P.A. Bolhuis, K.S. Sakariassen, R.M. Heethaar, J.J. Sixma
Red blood cell size is important for adherence of blood platelets to artery subendothelium.
Blood 62, 214-217 (1983)
2. Aarts P.A.M.M., R.M. Heethaar, J.J. Sixma
Red blood cell deformability influences platelets - vessel wall interaction in flowing blood.
Blood 64, 1228-1233 (1984)
3. Abu-Zeid H.A.H., J.M. Chapman
The relationship between hemoglobin level and some risk factors in ischemic heart disease. The Los Angeles Heart Study.
Circulation 48, Suppl. 4, IV 8 (1973)
4. Abu-Zeid H.A.H., J.M. Chapman
The relation between hemoglobin level and the risk for Ischemic heart disease: A prospective study.
J. Chron. Dis. 29, 395-403 (1976)
5. Alkjaersig N., A. Fletcher, R. Burstein
Association between oral contraceptive use and thromboembolism: A new approach to its investigation based on plasma fibrinogen chromatography.
Am. J. Obstet. Gynecol. 122, 199-211 (1975)
6. Aronson H.B., F. Magora, J.G. Schenker
Effect of oral contraceptives on blood viscosity.
Amer. J. Obstet. Gynec. 110, 997-1001 (1971)
7. Asano M., A. Hirokawa, S. Ogawa, C. Ohkubo, K. Sawanobori
Hemorheological observations on cutaneous microcirculation in cholesterol-fed rabbits. 1. Acute and subchronic changes.
Clin. Hemorheol. 1, 3, 282 (1981)
8. Boehringer Mannheim GmbH
Fibrinogen kinetisch. Photometrischer Test zur Bestimmung von Fibrinogen.
11/85 - 12 - 925420 Kn
9. Boss N., H. Chmiel, V. Kachel, G. Ruhenstroth-Bauer
Erythrozytenaggregation bei Nichtraucher, Rauchern und Herzinfarktpatienten.
Blut 27, 191-195 (1973)
10. Boston Collaborative Drug Surveillance Program
Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease, and breast tumors.
Lancet I, 1399-1404 (1973)

11. Bottiger L.E., G. Boman, G. Eklund, B. Westerholm
Oral contraceptives and thromboembolic disease: Effects of lowering oestrogen content.
Lancet I, 1097-1101 (1980)
12. Bradley D.D., J. Wingerd, D.B. Pettiti, R.M. Krauss, S. Ramcharan
Serum high-density-lipoprotein cholesterol in women using oral contraceptives, estrogens and progestins.
N. Engl. J. Med. 299, 17-20 (1978)
13. Brooks D.E.
Oral contraception: consequences for blood rheology and related parameters.
Clin. Hemorheol. 1, 3, 302-303 (1981)
14. Buchan P.C., H.N. Mac Donald
Altered haemorheology in oral-contraceptive users.
Br. Med. J. 1, 978-979 (1980)
15. Buchan P.C.
Haemorheological consequences of oestrogen and progestagen therapy.
Int. J. Microcirc. Clinical and Experimental 1, 262 (1982)
16. Carlson L.A., L.E. Böttiger, P.-E. Ahfeldt
Risk factors for myocardial infarction in the Stockholm Prospective Study.
Acta Med. Scand. 206, 351-360 (1979)
17. Carlson L.A., L.E. Böttiger
Risk factors for ischaemic heart disease in men and women.
Acta Med. Scand. 218, 207-211 (1985)
18. Caro C.G.
Arterial fluid mechanics and atherogenesis.
Clin. Hemorheol. 2, 131-136 (1982)
19. Carter C., D. McGee, D. Reed, K. Yano, G. Stemmermann
Hematokrit and the risk of coronary heart disease: The Honolulu Heart Program.
• Am. Heart J. 105, 674-679 (1983)
20. Chabanel A., S. Chien
Increased red cell membrane rigidity in young spontaneously hypertensive rats.
Clin. Hemorheol. 7, 3, 381 (1987)
21. Chien S.
Present state of blood rheology.
In: Haemodilution. Int. Symp. Rottach-Egern (1972)

22. Chien S.
Haemorheology in disease: pathophysiological significance and therapeutic implications.
Clin. Hemorheol. 1, 419-442 (1981)
23. Chien S.
Hemorheology in clinical medicine.
Clin. Hemorheol. 2, 1/2, 137-142 (1982)
24. Chien S., R.L. Letcher, T.G. Pickering, R.B. Devereaux
Blood rheology in hypertension.
Clin. Hemorheol. 3, 3, 240 (1983)
25. Chmiel H., S. Effert, D. Mathey
Rheologische Veränderungen des Blutes beim akuten Herzinfarkt und dessen Risikofaktoren.
DMW 98, 1641-1646 (1973)
26. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women
Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors.
JAMA 231, 718-722 (1975)
27. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women
Oral contraception and increased risk of cerebral ischemia or thrombosis.
N. Engl. J. Med. 288, 871-878 (1973)
28. Connell E.B.
Oral contraceptives. The current risk-benefit ratio.
J. Reprod. Med. 29, Suppl. 7, 513-523 (1984)
29. Copley A.L.
Fibrin(ogen), platelets and a new theory of atherogenesis.
Thromb. Res. 14, 249-263 (1979)
30. Copley A.L.
Hemorheological aspects of the endoendothelial fibrin lining and of fibrinogen gel clotting. Their importance in physiology and pathological conditions.
Clin. Hemorheol. 1, 9-72 (1981)
31. Davenport P., S. Roath
A variable shear stress viscometer.
Clin. Hemorheol. 2, 383-387 (1982)
32. Detering K.
Persönliche Mitteilung.
33. Detering K., G. Kallischnigg
The cardiovascular risk of oral contraception with special reference to german mortality statistics.
New Trends in Gynaecol. Obstet. 1, 4, 360-388 (1985)

34. Digny J.P., J. Louis, P. Voisin, D. Rousselle, S. Gaillard, J.F. Stoltz, L. Mejean, P. Drouin, G. Debry
Hemorheological abnormalities in primary hyperlipoproteinemia.
Clin. Hemorheol. 3, 3, 320 (1983)
35. Dodds A.J., M.J.G. O'Reilly, C.J.P. Yates, L.T. Cotton, P.T. Flute, J.A. Dormandy
Haemorheological response to plasma exchange in Raynaud's syndrome.
Brit. Med. J. 1186-1187 (1979)
36. Döring G.K.
Empfängnisverhütung. Ein Leitfaden für Ärzte und Studenten.
9. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme (1983)
37. Dormandy J.A., J.B. Edelman
High blood viscosity: an aetiological factor in venous thrombosis.
Brit. J. Surg. 60, 187-190 (1973)
38. Dormandy J.A.
Blood: Its viscosity and circulation.
In: Arteries and Veins.
Livingstone, London pp. 99-125 (1975)
39. Dormandy J.A.
Blood viscosity and red cell deformability. 214-266.
In: Methods in angiology. Ed. M. Verstraete, Nijhoff, Den Haag 1980
40. Dormandy J., A. Matrai
Assessment of pharmacological agents with a hemorheological action.
In: Surface phenomena in hemorheology.
New York Acad. Sciences 23-25 (1983)
41. Durocher J.R., M.S. Weir, E.G. Lundblad, W.E. Patow, M.E. Conrad
Effect of oral contraceptives and pregnancy on erythrocyte deformability and surface charge.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 150, 368-370 (1975)
42. Easthope P.L., D.E. Brooks
A comparison of rheological constitutive functions for whole human blood.
Biorheology 17, 235-247 (1980)
43. Editorial
High-density lipoprotein.
Lancet I, 478-480 (1981)
44. Ehrly A.M., W.J. Schrimpf
Der Einfluß des "akuten" Zigarettenrauchens auf die Verformbarkeit der Erythrozyten.
Herz/Kreislauf 10, 245-246 (1978)

45. Elwood P.C., I.T. Benjamin, W.E. Waters, P.M. Sweetnam
Mortality and anaemia in women.
Lancet 1, 891-894 (1974)
46. Engel H.J., E. Engel, P. Lichtlen
Koronarsklerose und Herzinfarkt bei jungen Frauen. Rolle oraler
Kontrazeptiva.
Münch. Med. Wschr. 127, 415-417 (1985)
47. Ernst E.
Methoden zur Bestimmung der Erythrozytenflexibilität.
Das Med. Laboratorium 6, 155-158 (1981)
48. Ernst E.
The non-Newtonian behavior of plasma.
Hematologica 67, 2 (1982)
49. Ernst E.
Zur meßtechnischen Erfassung der Blutviskosität.
Labor Praxis in der Medizin 11, 20-23 (1982)
50. Ernst E., A. Matrai
Rotationsviskosimeter in der Hämorheologie.
Arztl. Lab. 28, 33-38 (1982)
51. Ernst E.
Hämorheologische Diagnostik.
In: Klinische Hämorheologie. Ed. E. Ernst pp. 31-36.
MMV Medizin Verlag München (1983)
52. Ernst E., M. Marshall
Verbesserung der reduzierten Erythrozyten-Flexibilität durch
Calciumdobesilat.
Münch. Med. Wschr. 126, 125-126 (1984)
53. Ernst E., A. Matrai
Bluthochdruck - einmal anders gesehen.
Z. Allg. Med. 60, 598-603 (1984)
54. Ernst E., A. Matrai
Messung des kolloidosmotischen Druckes.
Labor Praxis in der Medizin 11, 20-22 (1984)
55. Ernst E., A. Matrai
Plasmatische und erythrozytäre Determinanten der Blutviskosität.
In: Klinische Rheologie und Beta-1-Blockade. Ed. L. Heilmann, H.
Kiesewetter, E. Ernst. pp. 19-34.
W. Zuckschwerdt Verlag, München 1984.

56. Ernst E.
Hämorrheologie: Methodische, klinische und therapeutische Aspekte unter Berücksichtigung der Physikalischen Medizin.
Habilitationsschrift von Dr. med. Edzard Ernst, LMU München 1985.
57. Ernst E., Ch. Monshausen, A. Matrai
Blood viscosity - a comparative study on three rotational instruments.
Biorheology 22, 471-475 (1985)
58. Ernst E., Ch. Schmölzl, A. Matrai
Koronarsklerose und Herzinfarkt bei jungen Frauen.
MMW 127, 415 (1985)
59. Ernst E., W. Koenig, A. Matrai, U. Keil
Hämorrheologische Variablen bei manifesten arteriellen Gefäßerkrankungen.
VASA 15, 4, 365-372 (1986)
60. Ernst E., T. Weihmayr, M. Schmid, M. Baumann, A. Matrai
Cardiovascular risk factors and hemorrheology. Physical fitness, stress and obesity.
Atherosclerosis 59, 263-269 (1986)
61. Ernst E.
Hämorrheologie für den Praktiker.
pp. 42-45, 30-40. W. Zuckschwerdt Verlag München, Bern, Wien (1986)
62. Ernst E., A. Matrai, Ch. Schmölzl, I. Magyarosy
Dose-effect-relationship between smoking and blood rheology.
Br. J. Haematol. 65, 485-487 (1987)
63. Ernst E., Ch. Schmölzl, A. Matrai, W. Schramm
Haemorheological effects of Diane-35^R and Microgynon^R: preliminary results of a double blind study.
In: Antiandrogen-Estrogen Therapy for Signs of Androgenization. Ed. Schindler A.E.
Walter de Gruyter, Berlin, New York 1987
64. Fahraeus R., T. Lindqvist
The viscosity of the blood in narrow capillary tubes.
Am. J. Physiol. 96, 562-568 (1931)
65. Fisch J.R., J. Frank
Oral contraceptives and blood pressure.
JAMA 237, 2499-2503 (1977)
66. Fotherby K.
Oral contraceptives, lipids and cardiovascular disease.
Contraception 31, 4, 367-394 (1985)
67. Fuertes de la Haba A., J.O.C. Cuevas, I. Pelegrin, I. Bangdiwala
Deaths among users of oral and nonoral contraceptives.
Obstet. Gynaecol. 36, 597-602 (1970)

68. Gaetgens P., P. Marx
Haemorheological aspects of the pathophysiology of cerebral ischemia.
J. Cereb. Blood Flow Metab. 7, 3, 259-265 (1987)
69. Goldzieher J.W.
Advances in oral contraception. An international review of levonorgestrel
and ethinyl estradiol.
J. Reprod. Med. 28, Suppl. 1, 53-56 (1983)
70. Goodrich S.M., J.E. Wood
Peripheral venous distensibility and velocity of venous blood flow during
pregnancy and during oral contraceptive therapy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 90, 740-744 (1964)
71. Gordon T., W.P. Castelli, M.C. Hjortland, W.B. Kannel, T.R. Dawber
High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart
disease. The Framingham Study.
Am. J. Med. 62, 707-714 (1977)
72. Harenberg J., Ch. Staiger, J.X. de Vries, E. Weber, R. Zimmermann, G.
Schettler
The effects of a combination of cigarette smoking and oral contraception on
coagulation and fibrinolysis in human females.
Klin. Wochenschr. 63, 221-224 (1985)
73. Harkness J.
A new instrument for the measurement of plasma viscosity.
Lancet II, 280-281 (1963)
74. Harkness J.
The viscosity of human blood plasma; its measurement in health and disease.
Biorheology Vol. 8, 171-193 (1971)
75. Harkness J.
Measurement of plasma viscosity.
In: Clinical Aspects of Blood Viscosity and Cell Deformability. Ed. Lowe
G.D.O., I.C. Barbenel, C.D. Forbes.
Springer Verlag, Heidelberg 1981.
76. Harrison M.J.G., J.R.A. Mitchell
The influence of red blood cells on platelet adhesiveness.
Lancet II, 1163-1164 (1966)
77. Harrison M.J.G., S.S. Pollock, E. Weisblatt
Haematocrit and platelet aggregation.
Lancet II, 991-992 (1984)
78. Heilmann L., P.F. Tauber, U. Siekmann, H. Ludwig
Die Fließfähigkeit des Blutes unter Einnahme von Ovulationshemmern.
Zbl. Gynäkol. 103, 678-686 (1981)

79. Heiss G., I. Tamir, C.E. Davis, H.A. Tyroler, B.M. Rifkind, G. Schonfeld, D. Jacobs, J.D. Frantz
Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American populations: the lipid research clinics program prevalence study.
Circulation 61, 302-315 (1980)
80. Hennekens C.H., D.A. Evans, W.P. Castelli, J.O. Taylor, B. Rosner, E.H. Kass
Oral contraceptive use and fasting triglyceride, plasma cholesterol and HDL cholesterol.
Circulation 60, 486-489 (1979)
81. Humphreys W.V., A. Walker, D. Charlesworth
Altered viscosity and yield stress in patients with abdominal malignancy: relationship to deep vein thrombosis.
Brit. J. Surg. 63, 559-561 (1976)
82. Inglis T.C.M., P. Carsen, J. Stuard
Whole blood viscosity at low shear rates.
Proc. 2nd Europ. Conf. Clin. Hemorheol. London (1981)
83. Inman W.H.W., M.P. Vessey
Investigation of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age.
Brit. Med. J. 2, 193-199 (1968)
84. Inman W.H.W., M.P. Vessey, B. Westerholm, A. Englund
Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs.
Br. Med. J. II, 203-209 (1970)
85. Inman W.H.W.
Oral contraceptives and fatal subarachnoid haemorrhage.
Br. Med. J. 2, 1468-1470 (1979)
86. Jain A.K.
Mortality risk associated with the use of oral contraceptives.
Stud. Fam. Planning 8, 50-54 (1977)
87. Jick H., B. Dinan, K.J. Rothman
Oral contraceptives and nonfatal myocardial infarction.
JAMA 239, 1403-1406 (1978)
88. Jick H.
Oral contraceptives and MI: How strong is the link?
J. Cardiovas. Med. 7, 481-485 (1982)
89. Jugdutt B.J., G.F. Stevens, D.J. Zacks, S.J.K. Lee, R.F. Taylor
Myocardial infarction, oral contraception, cigarette smoking, and coronary artery spasm in young women.
Amer. Heart J. 106, 757-761 (1983)

90. Kadish J.L.
Fibrin and atherogenesis - A hypothesis.
Atherosclerosis 33, 409-413 (1979)
91. Kagan A., J.S. Popper, G.G. Rhoads
Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The Honolulu Heart Study.
Stroke 11, 14-21 (1980)
92. Kannel W.B., T. Gordon, P.A. Wolf, P. McNamara
Hemoglobin and the risk of cerebral infarction: The Framingham Study.
Stroke 3, 409-420 (1972)
93. Kannel W.B., W.P. Castelli, S.L. Meeks
Fibrinogen and cardiovascular disease.
JACC 5, 2 (1985)
94. Kay C.R.
Oral contraceptives and venous thrombosis. (Letter)
Lancet i, 1381 (1975)
95. Kay R.
Progestogens and arterial disease - Evidence from the Royal College of General Practitioners' study.
Am. J. Obstet. Gynecol. 142, 762-765 (1982)
96. Kierkegaard A.
Deep vein thrombosis and the oestrogen content in oral contraceptives. An epidemiological analysis.
Contraception 31, 1, 29-41 (1985)
97. Knopp R.H., C.E. Walden, P.W. Wahl, J. Hoover, G.R. Warnick, J.J. Albers, J.T. Ogilvie, W.R. Hazzard
Oral contraceptive and postmenopausal estrogen effects on lipoprotein, triglyceride and cholesterol in an adult female population: relationships to estrogen and progestin potency.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 53, 1123-1131 (1981)
98. Kwaan H.C.
Physiological and pharmacological implications of fibrinolysis.
Artery 5, 285 (1979)
99. Landgraf H., A.M. Ehrly
"Chronic" cigarette smoking and flow properties of blood.
Clin. Hemorheol. 1, 3, 241-249 (1981)
100. Larsson-Cohn U., L. Wallentin, G. Zador
Plasma lipids and high density lipoproteins during oral contraception with different combinations of ethinyl estradiol and levonorgestrel.
Horm. Metab. Res. 11, 437-440 (1979)

101. Leonhardt H., A. Uthoff, I. Stelter
Veränderungen der Blut- und Plasmaviskosität bei Patienten mit Risikofaktoren.
Med. Klin. 70, 1997-2000 (1975)
102. Leonhardt H., H.-R. Arntz
Zusammenhänge zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und der Blutviskosität unter besonderer Berücksichtigung der Hyperlipoproteinämien.
Rheol. Acta 16, 368-377 (1977)
103. Leonhardt H., A. Uthoff, C. Uthoff
Vollblut- und Plasmaviskosität bei koronaren Risikofaktoren.
Klin. Wschr. 55, 481-487 (1977)
104. Leonhardt H., H.G. Grigoleit, I. Reinhardt
Auswirkungen von Zigarettenrauch und oralen Kontrazeptiva auf die Plasma- und Vollblutviskosität.
Med. Welt 29, 880-883 (1978)
105. Letcher R.L., S. Chien, T.G. Pickering, J.E. Sealey, J.H. Laragh
Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects. Role of fibrinogen and concentration.
Am. J. Med. 70, 1195-1202 (1981)
106. Liepsch D., St. Moravec, R. Zimmer
Einfluß der Hämodynamik auf Gefäßveränderungen (Einfluß der Blutströmung in Arterien auf die Bildung von Thrombosen und Stenosen).
Biomed. Techn. 26, 115-122 (1981)
107. Lowe G.D.O., A.F. Campbell, D.R. Meek, C.D. Forbes, C.R.M. Prentice, S. Cummings
Subcutaneous ancrod in prevention of deep vein thrombosis after fractured neck of femur.
Lancet II, 698-700 (1978)
108. Lowe G.D.O., M.M. Drummond, C.D. Forbes, J.C. Barbenel
Increased blood viscosity in young women using oral contraceptives.
Am. J. Obstet. Gynecol. 137, 840-842 (1980)
109. Lowe G.D.O., P. Stromberg, C.D. Forbes, B.M. McArdle, A.R. Lorimer, C.R.M. Prentice
Increased blood viscosity and fibrinolytic inhibitor in type II hyperlipoproteinaemia.
Lancet I, 472-475 (1982)
110. Lowe G.D.O., B.M. McArdle, D.C. Carter, D. McLaren, D.H. Osborne, A. Smith, C.D. Forbes, C.R.M. Prentice
Prediction and selective prophylaxis of venous thrombosis in elective gastrointestinal surgery.
Lancet I, 409-412 (1982)

111. Lowe G.D.O.
Blood viscosity, heart attack and stroke.
Proc. Roy. Coll. Phys. Edin. 16, 3-13 (1986)
112. Ludwig H.
Anovulatory agents and venous diseases.
Ergeb. der Angiol. 4, 81-102 (1970)
113. Maguire M.G., J. Tonascia, P.E. Sartwell, P.D. Stolley, M.S. Tockman
Increased risk of thrombosis due to oral contraceptives: a further report.
Am. J. Epidemiol. 110, 188-195 (1979)
114. Mammen E.F.
Oral contraceptives and blood coagulation: A critical review.
Am. J. Obstet. Gynecol. 142, 781-790 (1982)
115. Mammen E.F.
Oral contraceptives and blood coagulation: A critical review.
Am. J. Obstet. Gynecol. 142, 781-790 (1982)
116. Mann J.I.
Progestogens in cardiovascular disease: An introduction to the
epidemiologic data.
Am. J. Obstet. Gynecol. 142, 752-757 (1982)
117. Mann J.I., Inman W.H.W.
Oral contraceptives and death from myocardial infarction.
Br. Med. J. 2, 245-248 (1975)
118. Matrai A., P.T. Flute, J.A. Dormandy
Improving accuracy of co-axial viscometry.
Biorheology Suppl. 1, 99-101 (1984)
119. Matrai A., R.B. Whittington, E. Ernst
Correction of blood viscosities to standard haematocrit: a simple new
method.
Clin. Hemorheol. Vol. 5, No. 5, 622 (1985)
120. McDonald K.M.
Effect of hematocrit and colloid-induced changes in blood viscosity on
renal hemodynamics and renin release in the dog.
Cir. Res. 34, 112-122 (1974)
121. Meade T.W., M. Brozovic, R. Chakrabarti, D.J. Howarth, W.R.S. North, Y.
Stirling
An epidemiological study on the haemostatic and other effects of oral
contraceptives.
Br. J. Haemat. 34, 353-364 (1976)

122. Meade T.W., A.P. Haines, W.R.S. North, R. Chakrabarti, D.J. Howarth, Y. Stirling
Haemostatic, lipid and blood-pressure profiles of women on oral contraceptives containing 50µg or 30µg oestrogen.
Lancet II, 948-951 (1977)
123. Meade T.W., R. Chakrabarti, A.P. Haines, W.R.S. North, Y. Stirling, S.G. Thompson
Haemostatic function and cardiovascular death: Early results of a prospective study.
Lancet I, 1050-1054 (1980)
124. Meade T.W., G. Greenberg, S.G. Thompson
Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50- and 30-µg oestrogen preparations.
Br. Med. J. 280, 1157-1161 (1980)
125. Meade T.W.
Effects of progestogens on the cardiovascular system.
Am. J. Obstet. Gynecol. 142, 776-780 (1982)
126. Merians D.R., W.L. Haskell, K.M. Vranizan, J. Phelps, P.D. Woods, R. Superko
Relationship of exercise, oral contraceptive use and body fat to concentrations of plasma lipids and lipoprotein cholesterol in young women.
JAMA 78, 913-919 (1985)
127. Nevius E., R. Bennett, S. Sobel
Critique of an article by F.M. Sturtevant entitled "Smoking, oral contraceptives and thromboembolic disease".
Int. J. Fertil. 27 (1), 16-20 (1982)
128. Niimi H.
Role of stress concentration in arterial walls in atherogenesis.
Biorheology 16, 223-230 (1979)
129. Niimi H.
Blood rheology at stagnation.
Clin. Hemorheol. 1, 3, 276 (1981)
130. Norton J.M., P.W. Rand
Decreased deformability of erythrocytes from smokers.
Blood 57, 671-674 (1981)
131. Notelovitz M.
Oral contraception and coagulation.
Clin. Obstet. Gynecol. 28, 1, 73-83 (1985)

132. Oka S.
A theoretical approach to the effect of shear stress on the development of atheroma.
Thromb. Res. Suppl. II, 8, 305-313 (1976)
133. Oka S.
Physical theory of permeability of vascular walls in relation to atherogenesis.
Biorheology 16, 203-209 (1979)
134. Oski F.A., B. Lubin, E. Dober Buchert
Reduced red cell filterability with oral contraceptive agents.
Ann. Intern. Med. 77, 417-419 (1972)
135. Palareti G., A. de Fabritiis, M. Poggi, M.G. Tricarico, E. Borgatti, S. Coccheri
Haemorheological parameters in essential hypertension and early change during antihypertensive treatments.
Clin. Hemorheol. 1, 5/6, 495 (1981)
136. Petitti D.B., J. Wingerd
Use of oral contraceptives, cigarette smoking and risk of subarachnoid haemorrhage.
Lancet II, 234-236 (1978)
137. Petitti D.B., J. Wingerd, F. Pellegrin, S. Ramcharan
Oral contraceptives, smoking and other factors in relation to risk of venous thromboembolic disease.
Am. J. Epidemiol. 108, 480-485 (1978)
138. Petitti D.B., J. Wingerd, F. Pellegrin, S. Ramcharan
Risk of vascular disease in women: smoking, oral contraceptives, noncontraceptive estrogens and other factors.
JAMA 242, 1150-1154 (1979)
139. Plotz E.J.
Nebenwirkungen antikonzeptioneller Steroide, Teil I.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 30, 3, 193-211 (1970)
140. Plowright C., S.A. Adam, M. Thorogood, V. Beaumont, J.L. Beaumont, J.I. Mann
Immunogenicity and the vascular risk of oral contraceptives.
Br. Heart J. 53, 556-561 (1985)
141. Porter J.B., J.R. Hunter, D.A. Danielson, H. Jick, A. Stergachis
Oral contraceptives and nonfatal vascular disease - recent experience.
Obstet. Gynecol. 59, 3, 299-302 (1982)

142. Porter J.B., J.R. Hunter, H. Jick, A. Stergachis
Oral contraceptives and nonfatal vascular disease.
Obstet. Gynecol. 66, 1, 1-4 (1985)
143. Realini J.P., J.W. Goldzieher
Oral contraceptives and cardiovascular disease: A critique of the
epidemiologic studies.
Am. J. Obstet. Gynecol. 152, 6/2, 729-798 (1985)
144. Reinke W., P.C. Johnson, P. Gaehtgens
Effect of shear rate variation on apparent viscosity of human blood in
tubes of 29 to 94 μ m diameter.
Circ. Res. 59, 2, 124-132 (1986)
145. Reinke W., P. Gaehtgens, P.C. Johnson
Human blood viscosity as a function of shear rate, red cell aggregation,
and sedimentation.
Im Druck befindlich (American Physiological Society)
146. Royal College of General Practitioners
Effect on hypertension and benign breast disease of progestagen component
in combined oral contraceptives.
Lancet II, 624 (1977)
147. Royal College of General Practitioners
Mortality among oral contraceptive users.
Lancet a/I, 727-731 (1977)
148. Royal College of General Practitioners
Further analysis of mortality in oral contraceptive users.
Lancet I, 541-546 (1981)
149. Sachs L.
Angewandte Statistik, Anwendung statistischer Methoden.
Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo. 6. Aufl. Springer (1984)
150. Sadoshima S., K. Tanaka
Fibrinogen and low density lipoprotein in the development of cerebral
atherosclerosis.
Atherosclerosis 34, 93-103 (1979)
151. Salonen J.T.
Oral contraceptives, smoking and risk of myocardial infarction in young
women.
Acta Med. Scand. 212, 141-144 (1982)
152. Sanlabadi A.R., G.D.O. Lowe, J.C. Barbenel, C.D. Forbes
Haematocrit, bleeding time and platelet aggregation.
Lancet I, 1409-1410 (1984)

153. Sartwell P.E., A.T. Masi, F.G. Arthes, G.R. Greene, H.E. Smith
Thromboembolism and oral contraceptives: an epidemiologic case-control study.
Am. J. Epidemiol. 90, 365-380 (1969)
154. Sartwell P.E.
Oral contraceptives and thromboembolism: a further report.
Am. J. Epidemiol. 94, 192-201 (1971)
155. Schmidt R.F., G. Thews (Hrsg.)
Physiologie des Menschen.
19. Aufl., pp. 319-326, 386-390, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1977)
156. Schmidt-Matthiesen H.
Gynäkologie und Geburtshilfe. Ein Kurzlehrbuch für Studium und Praxis mit Berücksichtigung des Lernzielkatalogs.
6., überarbeitete Auflage, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York (1985)
157. Shapiro S., L. Rosenberg, D. Slone, D.W. Kaufman, P.D. Stolley, O.S. Miettinen
Oral-contraceptive use in relation to myocardial infarction.
Lancet I, 743-747 (1979)
158. Slone D., S. Shapiro, D.W. Kaufman, L. Rosenberg, O.S. Miettinen, P.D. Stolley
Risk of myocardial infarction in relation to current and discontinued use of oral contraceptives.
N. Engl. J. Med. 305, 420-422 (1981)
159. Smith E.B.
The relationship between plasma and tissue lipids in human atherosclerosis.
Adv. Lipid Res. 12, 1-49 (1974)
160. Smith E.B., K.M. Alexander, J.B. Massie
Insoluble "fibrin" in human aortic intima. Quantitative studies on the relationship between insoluble "fibrin", soluble fibrinogen and low density lipoprotein.
Atherosclerosis 23, 19-39 (1976)
161. Sorlie P.D., M.R. Garcia-Palmieri, R. Costas, R.J. Havlik
Hematocrit and risk of coronary heart disease: The Puerto Rico Heart Health Program.
Am. Heart J. 101, 456-461 (1981)
162. Spellacy W.N.
Carbohydrate metabolism during treatment with estrogen, progestogen and low-dose oral contraceptives.
Am. J. Obstet. Gynecol. 142, 732-734 (1982)

163. Stadel B.V.
Oral contraceptives and cardiovascular disease (first of two parts).
N. Engl. J. Med. 305, 612-618 (1981)
164. Stadel B.V.
Oral contraceptives and cardiovascular disease (second of two parts).
N. Engl. J. Med. 305, 672-677 (1981)
165. Stolley P.D., J.A. Tonascia, M.S. Tockman, P.E. Sartwell, A.H. Rutledge,
M.P. Jacobs
Thrombosis with low-estrogen oral contraceptives.
Am. J. Epidemiol. 102, 197-208 (1975)
166. Sturtevant F.M.
Smoking, oral contraceptives and thromboembolic disease.
Int. J. Fertil. 27 (1), 2-13 (1982)
167. Thomas L. (Hrsg.)
Labor und Diagnose, 2. Aufl., pp. 433-434.
Med. Verlagsgesellschaft Marburg/Lahn (1984)
168. Thorogood M., S.A. Adam, J.I. Mann
Fatal subarachnoid haemorrhage in young women: role of oral contraceptives.
Br. Med. J. 283, 762 (1981)
169. Tibblin G., S.-E. Bergentz, J. Bjure, L. Wilhelmsen
Hematocrit, plasma protein, plasma volume and viscosity in early
hypertensive disease.
Am. Heart J. 72, 165-176 (1966)
170. Tibblin G., L. Wilhelmsen, L. Werkö
Risk factors for myocardial infarction and death due to ischemic heart
disease and other causes.
Am. J. Cardiol. 35, 514-522 (1975)
171. Tietze C.
The pill and mortality from cardiovascular disease: another look.
Fam. Plan. Perspectives 11, 80-84 (1979)
172. Turitto V.T., H.J. Weiss
Red blood cells: their dual role in thrombus formation.
Science 207, 541-543 (1980)
173. Vessey M.P., R. Doll
Investigation of relation between use of oral contraceptives and
thromboembolic disease.
Br. Med. J. 2, 199-205 (1968)
174. Vessey M.P., R. Doll
Investigation of relation between use of oral contraceptives and
thromboembolic disease: a further report.
Br. Med. J. 2, 651-657 (1969)

175. Vessey M., R. Doll, R. Peto
A long-term follow-up study of women using different methods of
contraception - an interim report.
J. Biosoc. Sci. 8, 373-427 (1976)
176. Vessey M.P., K. McPherson, B. Johnson
Mortality among women participating in the Oxford Family Planning
Association contraceptive study.
Lancet I, 731-733 (1977)
177. Vessey M.P., K. McPherson, D. Yeates
Mortality in oral contraceptive users.
Lancet I, 549-550 (1981)
178. Vessey M.P., J.I. Mann
To the Editor.
New Trends in Gynaecol. Obstet. 1, 4, 382-386 (1985)
179. Volger E.
Gesteigerte Blutviskosität bei Diabetes mellitus.
Therapiewoche 33, 833-840 (1983)
180. Wahl P., C. Walden, R. Knopp, J. Hoover, R. Wallace, G. Heiss, B. Rifkind
Effect of estrogen/progestin potency on lipid/lipoprotein cholesterol
N. Engl. J. Med. 308, 862-867 (1983)
181. Wallace R.B., J. Hoover, E. Barrett-Connor, B.M. Rifkind, D.B.,
Hunninghake, A. Mackenthun, G. Heiss
Altered plasma lipid and lipoprotein levels associated with oral
contraceptive and oestrogen use.
Lancet II, 111-114 (1979)
182. Wilhelmsen L, K. Svärdsudd, K. Korsan-Bengtzen, B. Larsson, L. Welin, G.
Tibblin
Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction.
N. Engl. J. Med. 311, 501-505 (1984)
183. Woods J.W., M.D. Vanderbilt
Oral contraceptives and hypertension.
Lancet II, 653-654 (1967)
184. Wynn V., G.L. Mills, J.W.H. Doar, T. Stokes
Fasting serum triglyceride, cholesterol and lipoprotein levels during
oral contraceptive therapy.
Lancet II, 756-760 (1969)
185. Wynn V., I. Godsland, R. Niththyananthan, P.W. Adams, J. Melrose, N.W.
Oakley
Comparison of effects of different combined oral-contraceptive formulations
on carbohydrate and lipid metabolism.
Lancet I, 1045-1049 (1979)

7. Lebenslauf

Christina Schmölzl, geboren am 28.10.1958 in Bad Reichenhall

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Eltern: Rudolf Schmölzl, Bauingenieur
Elisabeth Schmölzl, Hausfrau

Schulbildung:

1965 - 1969 Volksschule Bayerisch Gmain
1969 - 1978 Karlsgymnasium Bad Reichenhall
mathematisch-naturwissenschaftlicher Zweig
1978 Abitur

Ausbildung:

WS 78/79 Studium der Physik (Diplom) an der LMU München
1979 - 1984 Studium der Medizin an der LMU München
(Anrechnung der im WS 78/79 betriebenen Studien als ein Semester auf das Medizinstudium)
Oktober 84 III. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Benotung: schriftlicher Teil "sehr gut"
mündlicher Teil "gut"
02.11.1984 Erteilung der Approbation
01.03.1985 - Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik und Poliklinik
31.03.1986 für Physikalische Medizin der LMU München, Innenstadt: Klinische
Tätigkeit in der Ambulanz sowie Betreuung hämorheologischer
Forschungsprojekte
01.04.1986 - Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik für
30.09.1987 Physikalische Medizin der LMU München,
Klinikum Großhadern: klinische Tätigkeit in
Ambulanz und Station
seit Assistenzärztin der medizinischen Abteilung
01.10.1987 des Stadtkrankenhauses Traunstein

8. Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. med. E. Ernst für die Betreuung dieser Arbeit, sowie allen Mitarbeitern der Klinik für Physikalische Medizin - Innenstadt, die direkt oder indirekt zum Entstehen beigetragen haben, besonders auch Frl. Bräu für die Ausführung der Schreibarbeiten und Herrn Dr. Matrai für mannigfachen wissenschaftlichen Rat.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. med. H. Drexel und Herrn Prof. Dr. med. E. Senn für die Möglichkeit, an der Klinik für Physikalische Medizin zu arbeiten und für das Interesse, das sie meiner Arbeit entgegengebracht haben.

Mein Dank gilt ferner den untersuchten Frauen für ihre zuverlässige und ausdauernde Mitarbeit sowie der Schering AG für die finanzielle Unterstützung.

9. Anhang

In Text, Tabellen und Abbildungen verwandte Abkürzungen (mit Dimensionen)

α	Irrtumswahrscheinlichkeit, Risiko I
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (mm/h)
D	Schergeschwindigkeit (1/s)
EF	Erythrozyten-Flexibilität (ohne Dimension)
η	Viskosität (mPa s)
Fibr	Fibrinogen (mg%)
Hb	Hämoglobingehalt (g/dl)
Hk	Hämatokrit (%)
koll. D	kolloidosmotischer Druck (mmHg)
l	(Gefäß-) Länge (cm)
Min	Minimum
Max	Maximum
n	Fallzahl
$P\eta$	Plasmaviskosität (mPa s)
Δp	Druckdifferenz (Pa)
p	Wahrscheinlichkeit
r	(Gefäß-) Radius (cm)
R	Spannweite
rpm	Umdrehungen pro Minute
s	Standardabweichung
τ	Schubspannung (pa oder dyn/cm ²)
V	Variationskoeffizient (%)
$VB\eta$	Vollblutviskosität (mPa s)
$VB\eta$ (Hk 45%)	Vollblutviskosität bei Hämatokrit 45% (mPa s)
$\dot{V}$	Stromstärke (cm ³ /s)
$\bar{x}$	Mittelwert
$\tilde{x}$	Median, 0.50 Quartile

